GERHARD DOMAGK — CARL HEGLER †

Chemotherapie bakterieller Infektionen

3. AUFLAGE

Beiträge zur Arzneimitteltherapie

herausgegeben von

Prof Dr Ludwig Lendle

D ektor de Pharmakol I t t ts der Un ve tät Le p g

und

Prof Dr Rudolf Schoen

D ktor de Med zinischen Klinik und P liklinik
der Un ve sität Göttingen

Band I



1 9 4 4

VERLAG VON S HIRZEL IN LEIPZIG

Chemotherapie bakterieller Infektionen

von

Prof Dr Gerhard Domagk

I.G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft Wuppertal-Elberfeld

und

Prof Dr Carl Hegler †

Ärztl. Direktor des Allg. Krankenhauses St. Georg Hamburg

3., neubearbeitete und erweiterte Auflage

mit 11 Abbildungen im Text



1 9 4 4

VERLAG VON S. HIRZEL IN LEIPZIG

Satz und Druck Dieterichsche Universitäts-Buchdruckerei (W. Fr. Kaestner) Göttingen

Vorwort der Herausgeber

Die vor dem Kriege mit Unterstützung der Deutschen Arzneimittel-Kommission begründete Sammlung der „Beiträge zur Arzneimitteltherapie" ist erst während der Kriegsjahre unter erschwerten Bedingungen langsam zur Entwicklung gekommen. Der Grundsatz der Gemeinschaftsleistung von theoretischer Forschung und klinischer Erfahrungswissenschaft bei der Begründung der Arzneimitteltherapie hat sich bewährt und soll bei den im Druck oder in Vorbereitung befindlichen neuen Bänden beibehalten werden.

Der Wiederaufbau unserer Sammlung wurde durch den Verlag nach der unter Feindeinwirkung erfolgten Vernichtung aller Bestände in großzügiger Weise gefördert, so daß die früher erschienenen Bände bald wieder vorliegen werden. Insbesondere wird das Neuerscheinen des vorliegenden ersten Bandes in dritter, neubearbeiteter Auflage in der Kriegszeit begrüßt werden.

Die „Chemotherapie der bakteriellen Infektionen" ist ein Arbeitsgebiet geworden, auf welchem große Erfolge nicht mehr zu bestreiten sind, wo aber auch bei der Fülle der veröffentlichten Arbeiten viel Unkritisches und allzu Optimistisches ausgesondert werden muß. Jeder Arzt wird es begrüßen, daß ihm hier von erfahrenen Fachkennern ein nahezu handbuchmäßiger Überblick über Grundlagen und Grenzen dieser Chemotherapie gegeben wird. Es besteht die Absicht, in einer späteren Auflage, wenn die fortschreitenden Erfahrungen eine noch weitere kritische Sichtung ermöglichen wird, die Ergebnisse noch schärfer auszusieben und damit auch dem Charakter unserer „Beiträge" gemäß eine kurze, klare und kritisch ausgewogene Einführung und Beratung zu bringen, wie sie heute noch nicht abschließend möglich ist. Die Forschung ist nicht nur auf dem Gebiet der Sulfonamide noch in vollem Fluß, sondern erstreckt sich auch auf andere Mittel von ähnlichem Wirkungsmechanismus. Erwähnt sei nur das Penicillin, über welches bereits in der anglo-amerikanischen Literatur zahlreiche Ergebnisberichte vorliegen, wozu von unserer Seite jetzt noch nicht Stellung genommen werden kann.

Wir hoffen, daß die 3 Auflage des Domagk Hegler wie die vorhergehenden Auflagen die Kenntnis der Sulfonamidwirkungen und ihre nutzbringende Anwendung fordern wird Es ist uns eine traurige Dankespflicht Abschied zu nehmen von Herrn Prof Dr C Hegler, dessen letzte Sorge der Fertigstellung dieses Manuskriptes kurz vor seinem Tode gegolten hat

Juni 1944

L Lendle
Leipzig

R Schoen
Göttingen

Vorwort der Verfasser

Die chemotherapeutische Wirkung der Sulfonamide und ihrer Derivate wurde 1932 an Sulfonamidhaltigen Azoverbindungen entdeckt. Damit wurde zum erstenmal die Möglichkeit einer chemotherapeutischen Beeinflussung bakterieller Infektionen eindeutig sowohl experimentell als anschließend später auch klinisch festgestellt und die Chemotherapie vieler bakterieller Infektionen eingeleitet, die noch von Ehrlich, Behring u. a. für unmöglich gehalten worden war. Es gelang mit diesen neuen Heilmitteln zunächst die Bekämpfung schwerer Streptokokkeninfektionen, z. B. der Wundrose, zahlreicher anderer Wundinfektionen wie Phlegmonen, komplizierter, infizierter Knochenbrüche, Mittelohrentzündungen, Anginen usw. Bei der Behandlung des Kindbettfiebers gelang eine wesentliche Herabsetzung der Mortalität, ebenso bei der Streptokokkenmeningitis, die früher fast ausnahmslos tödlich verlief. Nach Mitteilungen einiger Autoren sank durch die Sulfonamidbehandlung die Sterblichkeit bei der Streptokokkenmeningitis von über 90% auf ca. 20%. Durch weitere systematische experimentelle Forschungen gelang es schließlich auch, eine Wirkung ähnlicher Verbindungen gegenüber anderen Bakterien, z. B. gegenüber Staphylokokken, Gonokokken, Meningokokken, nachzuweisen, so daß auch bei den durch diese Bakterienarten bedingten Erkrankungen dem Arzt neue Hilfsmittel von großer praktischer Bedeutung in die Hand gegeben werden konnten. Außerdem wurde in neuerer Zeit auch gegenüber Pneumokokkeninfektionen eine Reihe wirksamer Substanzen gefunden, es wurde damit bei der kruppösen Pneumonie eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität erreicht. Es sind noch gegenüber anderen bakteriellen Infektionen, z. B. den Coliinfektionen des Harntraktus, der Banginfektion, dem Maltafieber, beachtliche Erfolge erzielt worden, zum Teil müssen diese Ergebnisse aber durch weitere Erfahrungen in der Praxis erst noch erhärtet werden. Aussicht auf praktische Erfolge versprechen auch neuerdings gegenüber experimentellen Anaerobierinfektionen als gut wirksam befundene Sulfonamidverbindungen. Auch Virusinfektionen sind der

Therapie mit diesen neuen Substanzen bereits zugänglich geworden, so z B das experimentell erzeugte sowie das beim Menschen auftretende Lymphogranuloma inguinale In der Humanmedizin konnten außerdem gegenüber Pocken bemerkenswerte Erfolge erzielt werden In Veterinärmedizin gelang es, bei dem durch die Rikettsia ruminantium bedingten Herzwasserfieber die Sterblichkeit durch die Sulfonamidbehandlung auf ein Minimum zu senken Es ist zu hoffen, daß in Zukunft der auch hier bewährten Gemeinschaftsarbeit auf medizinischem und chemischem Gebiet noch weitere Erfolge beschieden werden bei Infektionen, die wir heute noch gar nicht oder nur unvollkommen beherrschen Entscheidend wird der Aufbau und weitere Ausbau dieser neuen Therapie von erfahrenen Klinikern gefördert werden, wenn sie für die bereits geschaffenen und schon bewährten Heilmittel immer mehr die beste Anwendung herausarbeiten und bei Auffindung neuer wirksamer Substanzen dem experimentell Forschenden durch ein objektives klares Urteil in seinen Bestrebungen weiterhelfen Experimentelle Forschungsergebnisse, die am Krankenbett kritisch ausgewertet wurden, waren die bisherigen Voraussetzungen für den Aufbau der neuen Therapie und werden es auch in Zukunft bleiben

Juni 1940

G Domagk
Wuppertal Elberfeld

C Hegler
Hamburg

Vorwort zur 3. Auflage

Die nunmehr vorliegende 3. Auflage bringt im experimentellen Teil Mitteilungen über den weiteren erfolgreichen Ausbau der Chemotherapie der Streptokokken-Infektionen. In dem Kapitel der Anaerobier-Infektionen werden vor allem Versuche herausgestellt, die über die besten Methoden der lokalen Anwendung der Sulfonamide bei Wundinfektionen Auskunft geben, von denen zu erwarten ist, daß sie für die praktische Anwendung der Sulfonamide in der Kriegschirurgie von großem Wert sein werden. In den klinischen Kapiteln sind fast überall Fortschritte der Sulfonamidtherapie zu verzeichnen, nicht nur durch Anwendung neuer Sulfonamidverbindungen, sondern im wesentlichen durch *verbesserte Anwendungsvorschriften infolge weiterer* Erfahrungen, im besonderen sind dies Erfahrungen in der Therapie der Bazillen-Ruhr. Eine zunehmend große Bedeutung haben die Sulfonamide in der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie in der Augenheilkunde und Dermatologie gewonnen. Deshalb sind diese Anwendungsgebiete nunmehr in getrennten Kapiteln behandelt worden. In der Behandlung der Wundinfektionen nimmt die Sulfonamidtherapie noch nicht den ihr wahrscheinlich einmal zukommenden Platz ein, weil die Erfolge — vermutlich infolge oft sehr verschiedenartiger Anwendung — noch nicht einheitlich beurteilt werden. Zum Teil mag dies auch *darin* begründet liegen, daß die im Experiment als optimal erarbeiteten Anwendungsmethoden in der Praxis aus äußeren Gründen nicht immer durchgeführt werden konnten. Dort, wo die Annäherung an das Experiment — vor allem die frühzeitige Anwendung 3 Stunden nach der Verletzung — einigermaßen eingehalten werden konnte, sind die *Erfolge* dem Experiment nahezu entsprechend geworden. Ein viel geäußerter Wunsch der Leser ist durch die Hinzufügung eines Registers *erfüllt* worden.

Die 3. Auflage erscheint unter erschwerten Bedingungen. Die schon im Satz vorliegende Arbeit wurde vernichtet. Durch Verzicht auf die meisten Abbildungen *ist es möglich*, das Erscheinen der neuen Auflage trotzdem mit geringer Verzögerung durchzuführen, dank der

Initiative des Verlags und der Bereitschaft der Dieterichschen Univ Druckerei Göttingen zur Übernahme des Druckes Diese Schwierigkeiten ließen sich überwinden, nur ein Verlust bleibt unersetzlich

Am 14 November 1943 verstarb Herr Professor **Hegler**, noch auf dem Sterbebett bis wenige Stunden vor seinem Tod seinem Sohn die letzten Ergänzungen zu dieser Neuauflage diktierend und mehr denn je von dem Wert der neuen Therapie überzeugt, die dem Arzt zum Kampf gegen die Infektionen in die Hand gegeben ist Wenige Wochen vor seinem Tode gab **Hegler** seiner Überzeugung auf dem Internistenkongreß in Wien dahingehend Ausdruck „Nach 5 jähriger Verwendung der neueren Sulfonamidverbindungen läßt sich bei aller kritischen Einstellung jetzt mit Bestimmtheit sagen, daß wir in diesen Mitteln ganz außerordentlich wirksame Substanzen besitzen Für den, der sich genau 40 Jahre lang mit Infektionskrankheiten besonders liebevoll beschäftigt hat, ist es ein beglückendes Gefühl, diese Entwicklung noch erlebt und z T gefördert zu haben"

Mit **Hegler** ging einer derjenigen deutschen Ärzte dahin, die entscheidend den Aufbau der Sulfonamidtherapie in der Inneren Medizin beeinflußt haben Sein Name wird für immer mit dieser Entwicklungsepoche der neueren Medizin verknüpft bleiben

Domagk

Inhalt

Die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen

Von Prof. Dr. Gerhard Domagk

Chemotherapie bakterieller Infektionen. Klinische Erfahrungen

Von Prof. Dr. Carl Hegler †

Die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen

Von Prof Dr med Gerhard Domagk

I Übersicht uber die Entwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen

Bis zum Jahre 1932 gab es keine praktisch anwendbare Chemo therapie der bakteriellen Infektionen Auch die bis dahin erzielten experimentellen Ergebnisse waren nur gering und fur einen weiteren Ausbau wenig verheißungsvoll Versuche Robert Kochs, mit dem im Reagenzglas hochwirksamen Sublimat Heilungen von milzbrand infizierten Tieren zu erreichen, scheiterten ebenso wie die Versuche mit Goldverbindungen tuberkulose Meerschweinchen zu heilen und viele andere mehr Neuerdings hat der französische Forscher Four neau eine übersichtliche Zusammenstellung der Entwicklung der Chemotherapie der bakteriellen Infektionen bis zur Gegenwart ge geben, auch Wolff und Julius sowie Schloßberger Hamme Heubner, Marshall, Long und Bliss, Bickel Aiazzi Mancini u a haben eingehend daruber berichtet Als Ursache des Versagens der Hydrochininderivate und anderer früher zur Chemo therapie bakterieller Infektionen empfohlener Substanzen stellten Wright und seine Schule fest, daß durch diese Präparate die nor male Abwehr des Körpers viel zu stark geschädigt wurde Auch mit Akridinderivaten, wie dem Trypaflavin, Rivanol u a kam man über eine gewisse Tiefendesinfektionswirkung nicht hinaus Als am be merkenswertesten sind von den älteren Beobachtungen meines Er achtens die mit einigen Goldverbindungen von Feldt u a erzielten Befunde bei Streptokokkeninfektionen zu erwahnen Bei der Strepto kokkeninfektion der Maus hatten wir außer mit Goldverbindungen auch mit einer von Hans Schmidt synthetisierten organischen Arsen Antimon Verbindung und Zinnverbindungen gewisse Wirkungen feststellen können Aber die praktische Anwendung auch dieser Sub stanzen scheiterte noch an zu erheblichen Nebenwirkungen Nach jahrelangen vergeblichen Versuchen gelang es mir schließlich im Jahre 1932 an von Mietzsch und Klarer synthetisierten sulfonamid haltigen Azoverbindungen eine chemotherapeutische Beeinflussung der

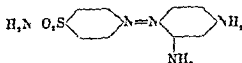
experimentellen Streptokokkeninfektion bei Mäusen und Kaninchen aufzufinden, und zwar in einem Ausmaße, wie sie bis dahin vollkommen unbekannt gewesen war

Die im Frühjahr 1935 von mir veröffentlichten experimentellen Ergebnisse über die neuen Möglichkeiten einer Chemotherapie der bakteriellen Infektionen fanden sowohl in Deutschland als auch in allen übrigen Kulturländern einen großen Widerhall Als einer der ersten nahm Levaditi am Pasteur Institut in Paris eingehende Nachprüfungen der von uns erzielten experimentellen Ergebnisse an 12 verschiedenen Streptokokkenstämmen vor und bestätigte schon Ende 1935 unsere Befunde und brachte weitere wichtige Ergänzungen In Deutschland erschienen experimentelle Nachprüfungen aus den Hygienischen Instituten der Universitäten Marburg Münster und Königsberg Im Laufe des Jahres 1936 wurden auch von englischen Autoren Nachprüfungen unserer eigenen und der inzwischen von französischen Forschern erschienenen Arbeiten vorgenommen Diesen Veröffentlichungen folgten seit 1936 und 1937 auch zahlreiche amerikanische Arbeiten auf diesem Gebiet Daß man diesen neuen Arzneimitteln, die eine chemotherapeutische Wirkung gegenüber bakteriellen Infektionen für sich beanspruchten, in der Praxis zunächst mit der größten Skepsis entgegentrat, ist verständlich denn zu oft waren die Hoffnungen der Ärzte auf ein solches Mittel enttäuscht worden

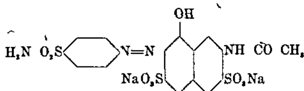
Heute hat sich die Chemotherapie der bakteriellen Infektionen in fast allen Ländern der Welt Anerkennung verschafft Wie groß das Interesse für das p Aminophenylsulfonamid und seine Derivate ist, ergibt sich aus der Fülle des Schrifttums, das einen bisher in so kurzer Zeit noch von keinem Arzneimittel erreichten Umfang aufweist (Mercks Jahresberichte 1938)

Sulfonamidhaltige Azofarbstoffe waren vor mehr als 20 Jahren für textilfärberische Zwecke von Hörlein und Mitarbeitern hergestellt worden ohne daß jemand ihren therapeutischen Wert auch nur ahnte In unserer Gemeinschaftsarbeit gingen Klarer und Mietzsch mit bewußter Zielsetzung auf das chemotherapeutische Ziel los, als sie ihre Verbindungen herstellten Neben basischen und sauren Azofarbstoffen mit Sulfonamidgruppen erwiesen sich auch Aminosulfonamidverbindungen aus anderen chemischen Reihen Sulfonverbindungen und ähnliche als wirksam

Prontosil rubrum ist das 4 Sulfonamid 2' 4 Diaminoazobenzol



Prontosil solubile ist das Dinatriumsalz der 4 Sulfonamido phenyl azo 7 acetylamino 1 oxynaphthalin 3,6-disulfosäure

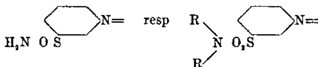


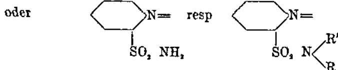
Prontosil rubrum ist ein basischer Farbstoff, Prontosil solubile ein saurer Azofarbstoff Mit diesen Verbindungen wurden die ersten un zweideutigen Erfolge bei den experimentellen Streptokokkeninfek tionen gesehen

Sowohl bei den Azoverbindungen als auch schon bei dem Aus gangsprodukt dieser Substanzen, dem Prontalbin, und seinen Ver wandten hatte sich sehr bald eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten her ausgestellt, z B waren die Verbindungen, in denen die Sulfonamid gruppe in Parastellung zur Azogruppe stand oder zur NH Gruppe, wie im Prontalbin[1] selbst,



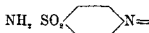
wirksam, aber schon eine Verschiebung der Azogruppe resp NH_2 Gruppe sowie andere chemische Veränderungen am Molekül hatten eine starke Abnahme der chemotherapeutischen Wirkung oder gar ihr Verschwinden zur Folge so z B in den Verbindungen





die unwirksam sind im Gegensatz zu den Verbindungen vom Typ

[1]) Identisch mit Prontosil album Prontylin p Aminophenylsulfonamid p Aminophenylsulfamide Sulphanilamide Sulfanilamide Im weiteren als P A abgekürzt. Die Abkürzung S A gilt für Sulfonamide allgemein S P = Sulfapyridin S Th = Sulfathiazol

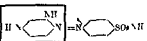


Die weitaus meisten Verbindungen, die bisher geprüft wurden, sind von Mietzsch und Klarer synthetisiert worden, die auch als erste die genannten Gesetzmäßigkeiten erkannten, auf denen die Wirkung aller mehr oder weniger bedeutenden Variationen der bis heute synthetisierten Sulfonamidverbindungen und verwandten Typen beruht In der Sulfonamidgruppe war eine teilweise oder völlige Substitution der Wasserstoffe möglich Diese Beobachtungen führten Mietzsch und Klarer zur Synthese von weiteren Sulfonamidderivaten aus der Benzol-, Naphthalin-, Chinolin-, Akridinreihe, zu Sulfonamidverbindungen des Diphenyläthers, des Diphenylamins, der Azomethinverbindungen u a m Darüber hinaus zeigte sich, daß auch Verbindungen mit anderen Oxydationsstufen des Schwefels antibakterielle Wirkungen besaßen, an Stelle der Azo-, NH-, Azetylaminogruppe konnten auch die Nitrogruppe sowie andere stickstoffhaltige Gruppen stehen Weitere Variationen wurden versucht durch Substitutionen an der Aminogruppe, der Amidogruppe und am Kern

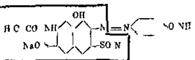
Von den unzähligen Sulfonamiden, die nach der Bekanntgabe unserer grundlegenden Ergebnisse nunmehr in vielen Laboratorien der ganzen Welt synthetisiert wurden, haben außer den Prontosil- und Uliron-verbindungen, dem Marfanil u a besonders das Albucid, ein in der Sulfonamidgruppe azetyliertes Prontalbin, und diejenigen Produkte eine praktische Bedeutung erlangt, die in der Sulfonamidgruppe heterozyklische Reste, wie den Pyridin-, Thiazol-, Thiodiazol- und Pyrimidinring enthalten und die unter der Bezeichnung Sulfapyridin (Eubasinum), Sulfathiazol (Cibazol, Eleudron) Sulfamethylthiazol (Ultraseptyl) Sulfathiodiazole (Globucid) und Sulfapyrimidin (Sulfadiazin, Pyrimal, Debenal) bekannt sind, Northey zählt etwa 1300 Verbindungen auf Nach den Mitteilungen von Klarer und Mietzsch sind bereits über 3000 sulfonamidhaltige Verbindungen synthetisiert worden Von dem p-Aminophenylsulfonamid lassen sich alle anderen Sulfonamide gesetzmäßig ableiten indem man Substitutionen entweder an der Aminogruppe oder an der Sulfonamidgruppe oder an diesen beiden Gruppen vornimmt In der Aminogruppe substituierte Verbindungen sind beispielsweise das Prontosil solubile Zu den in der Sulfonamidgruppe substituierten Verbindungen gehören die Uliron-verbindungen, das Sulfapyridin, das Sulfathiazol, die Sulfathiodiazole und das Sulfapyrimidin Alle diese auf den ersten Blick recht verschiedenartig erscheinenden Substanzen sind außerordentlich nahe untereinander verwandt indem bei ihnen ein Wasserstoff der Sulfonamidgruppe substituiert ist

Die klinisch gebräuchlichsten Sulfonamidverbindungen

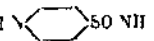
Prontosil r b um
4 S 1f m d 4 di mino z te ol



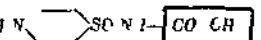
Pro tosil sol b l
D i m l der 4 S lfo mid h nyl 7 etyl m no 1 xy a hth lin 3 6 di lf



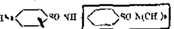
P o t lbin
p-Am h nyl ulfon id



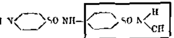
Alb cid
A tyl lf l m d



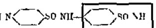
Ul r
4 (4 Aminob n l lf m do) be le lf n d methyl m d



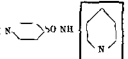
Ne Ul
4 (4 Am be l lf m d) be ls l n m omethyl mid



Uliron C
4 (4' Am b nz l ulfo mido) b n l lfon amid

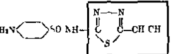


Sulf y idin (D g nan E b m)
-(1 Am e ol ulf m do) py di

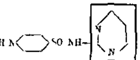


Sulfathi z l (Ciba l Ele dr)
1 Aminobenzols lf m dth l

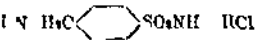
VK 53 Gl b cid
Sulfa thyl th ol



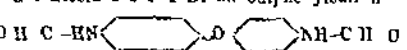
ulf yrimidin (Py l Debenal)
2 (1 Aminoben ol ulfon m do) pyrim d



M rfanil
al s e Salz d s 4 Am n methylbenzol ul f mid



T batin
G l ktosid d s 4 4 Di m odi he ylsulf n



Bei den therapeutisch wertvollen Sulfonen, wie z B dem Tibatin, ist zwischen die SO Gruppe und den Stickstoff der Sulfonamidgruppe noch ein Benzolkern geruckt Die ursprüngliche Annahme, daß die Aminogruppe oder eine andere stickstoffhaltige Gruppe direkt am Benzolkern gebunden sein musse, ist zuerst durch das Marfanil und seine zahlreichen therapeutisch wertvollen Derivate widerlegt wor den, hier ist die NH_2 Gruppe mit Hilfe eines aliphatischen Restes an den Benzolkern gebunden

Die Tabelle auf S 5 zeigt in ubersichtlicher Weise die durch Sub stitution von Wasserstoffatomen ersetzten Gruppen durch Umrandung herausgehoben

Literatur

Aiazzi Mancini J Sulfamidici Firenze Vallecchi Editore 1940
Bickel La Sulfanilamide et ses Dérivés en thérapeutique Lausanne Payot 1940
Domagk Dtsch med Wschr **1935** Nr 7 250
Fourneau Ann Inst Pasteur **61** 799 (1938)
van Hamme J Pharm belg **1939** Nr 32/33/34 Jahrg 21
Heubner Klin Wschr **1940** 265 und 289
Hörlein Royal Soc London 3 X. 1936
Levaditi Pre se méd 25 XII 1935 Nr 103 2097
— Le passé le présent et l avenir de la chimothérapie des maladies micro biennes et, en particulier celle de la gonococcie Extrait des Bulletins et Mémoires de la Société de Médicine de Paris No 3 Séance du 11 Février 1938 Imp jean jaurès Paris
Long J amer med Assoc **1941** 2399
Long und Bliss Clinical use of Sulfanilamide New York Macmillan 1939
Marshall Bacterial Chemotherapy Physiologic Rev **19** 240 (1939)
Mietzsch Ber dtsch chem. Ges **71** A Teil 15 (1938)
Northey Chem Reviews **27** 85 (1940)
Roblin J amer chem Soc **62** 2002 (1940)
Schloßberger Zbl Bakter Orig Microbiolog Ges Wien **144** 196 (1939)
Vonkennel und Kimmig Z. klin Med **138** 695 (1941) Weichardts Ergeb Hyg **24** 396 (1941) Klin Wo **1941** 3
Wolff und Julius Brux med **1938** Nr 47 1506

II Die Chemotherapie der experimentellen Streptokokkeninfektionen

Über die an der streptokokkeninfizierten Maus unter günstigen Bedingungen zu erzielenden Ergebnisse unterrichtet der folgende Versuch

Streptokokkenversuch vom 20 XII 193[illegible]
Mäuse infiziert mit 1 : 1000 verdünnter Eibouillonkultur 0,3 ccm i. p. behandelt 1½ Stunde nach der Infektion mit Prontosil rubrum

Nr	Gewicht g	Präparat	Dosis ccm	Art der Behdlg	21 XII	22 XII	23 XII	24 XII	25 XII	26 XII	27 XII	28 XII
201	14	Anfangskontrollen			m	kr	kr	+				
202	14				m	+						
203	14				m	+						
204	17				m	+						
205	19				m	+						
206	14				m	m	+					
303	18	Prontosil rubrum 0,01 %	0,2	per os	m	m	m	m	m	m	m	m
304	19		0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
305	18		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
306	14		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
307	16	0,1 %	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
308	15		0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
309	17		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
310	17		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
311	14	1,0 %	0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
312	17		0,2		m	m	m	m	m	m	m	m
313	18		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
314	14		1,0		m	m	m	m	m	m	m	m
315	18	Endkontrollen			m	kr	+					
316	16				m	+						
317	15				m	+						
318	14				m	+						
319	15				m	+						
320	14				m	+						
321	15				m	+						
322	17				m	+						

m = munter kr = krank + = tot

In diesem Versuch zeigte also noch $1/500$ der größten Dosis, die hier per os verabreicht wurde, eine überzeugende Heilwirkung, das ist etwa $1/2000$ der vertragenen Dosis.

Solche Ergebnisse waren nicht die Regel, sondern, worauf ich schon in früheren Mitteilungen hinwies, nur dann zu erzielen, wenn die Infektion einmal nicht so akut verlief wie üblich. In den zahlreichen von uns durchgeführten Versuchen mit hämolysierenden Streptokokkenstämmen erzielten wir in der Regel eine Wirkung mit $1/10$—$1/50$ der vertragenen Dosis. Eine endgültige Heilung trat meist nur dann ein, wenn die Tiere noch während 3—5 Tagen nach der Infektion weiterbehandelt wurden. Die besten therapeutischen Ergebnisse wurden experimentell erzielt, wenn man die Dosen in den ersten Tagen nach der Infektion in 6—8 Stunden Abstand wiederholte. Bei

Untersuchung der Bauchfellabstriche ergab sich, daß bisweilen schon 6—8 Stunden nach einer schweren Infektion das Bauchhöhlenexsudat nichtbehandelter Tiere massenhaft Streptokokken enthielt, hingegen die Entzündungsflüssigkeit bei einmal nach der Infektion per os oder subkutan behandelten Tieren keine oder nur ganz vereinzelte Keime Oftmals machten die behandelten Tiere dann schon einen scheinbar geheilten Eindruck, verzichtete man aber vorzeitig auf eine Weiterbehandlung, so traten bisweilen später erneut massenhaft Keime im Exsudat auf, und man mußte die Behandlung wieder von vorne beginnen, ohne die schon einmal erreichte Chance ausgenutzt zu haben Die geschilderten Ergebnisse erzielten wir mit zahlreichen Streptokokkenstämmen, die aus dem Blut von Sepsispatienten, aus Erysipelen, schweren Anginen, Pleuraexsudaten, Lumbalpunktaten usw gezuchtet waren

Es durfte fur jeden experimentell Erfahrenen selbstverständlich sein, daß die Ergebnisse bei den verschiedenen Streptokokkenstämmen von Versuch zu Versuch schwanken und die zu erzielenden Erfolge von vielen Faktoren abhangig sind, besonders von der schwankenden Virulenz der Stämme Im Prinzip aber waren bei richtiger Versuchsanordnung immer wieder überzeugende Beweise einer Wirkung festzustellen Die mit Prontosil rubrum durch intramuskuläre oder subkutane Darreichung zu erzielenden Ergebnisse litten in der Praxis darunter daß es nicht moglich war, in besonders dringlichen Fallen diese Verbindung auch in genügender Menge intravenös, subkutan oder intramuskular zuzufuhren, da die Substanz hochstens zu 0,5% in Wasser löslich ist Dieser Mangel wurde durch Prontosil solubile überwunden mit dem es moglich wurde, sogar bei der Maus durch intravenöse Zufuhr Erfolge zu erhalten, die durch intravenöse Injektion von Prontosil rubrum nie erreichbar waren Meist genügte eine einmalige intravenöse Injektion von 1 ccm einer 2 5%igen oder 4%igen Prontosil solubile Lösung schon, um zu erzielen daß alle so behandelten Mäuse die nichtbehandelten Kontrolltiere uberlebten, ja manchmal wurden die Tiere bereits durch eine einmalige Injektion geheilt wie der nebenstehende Versuch zeigt

In den Versuchen von Levaditi schwankte der Prozentsatz der vollkommenen Heilungen zwischen 16 und 75%, zum Teil war die Wirkung noch nachweisbar wenn trotz der massiven experimentellen Infektion erst 16 Stunden nach der Infektion zum erstenmal behandelt wurde

Auch bei Kaninchen mit schweren akuten Streptokokkeninfektionen erwiesen sich die genannten Verbindungen als wirksam

Behandlungsversuch von Mäusen mit Streptokokkensepsis durch intravenöse Injektion von Prontosil solubile

		1 Tag	2 Tag	3 Tag	4 Tag	5 Tag	6 Tag
		nach der Infektion					
Anfangskontrollen infiziert aber nicht behandelt							
Maus Nr 1		+					
2		+					
„ 3		+					
„ 4		+					
5		+					
„ „ 6		+					
Behandelte Tiere Einmalige Behandlung etwa [illegible] Stunden nach der Infektion							
Maus Nr 7	4% Pront sol 0,1 ccm i v	lebt	+				
„ 8	4% „ 0,1 i v	lebt	+				
„ 9	4% „ „ 0,2 i v	lebt	+				
„ 10	4% „ 0,2 „ i v	lebt	lebt	lebt	lebt	+	
„ 11	4% 0,3 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	+
12	4% 0,3 i v	lebt	lebt	lebt	+		
„ 13	4% 0,5 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
„ „ 14	4% 0,5 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
15	4% „ „ 0,8 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
„ 16	4% „ 0,8 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
„ 17	4% „ „ 1,0 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
18	4% „ 1,0 i v	lebt	lebt	lebt	lebt	+	
Endkontrollen							
Maus Nr 19		+					
20		+					
21		+					
22		+					
23		+					
24		+					

In dem folgenden Versuch infizierten wir beispielsweise Kaninchen intramuskulär mit Streptokokken die 1 Behandlung erfolgte 24 Stunden nach der Infektion die 2 und 3 Behandlung an den folgenden Tagen
Kontrollkaninchen infiziert, aber nicht behandelt

Gewicht je Tier 1300—1400 g   Nr 1 + am 4 Tag nach der Infektion
2 + 6 „
3 + 5 „
4 + 5 „

Alle intramuskulär infizierten aber nichtbehandelten Kaninchen starben also zwischen dem 4 und 6 Tag nach der Infektion

Die behandelten Tiere boten vergleichsweise am 10 Tag nach der Infektion folgenden Befund

I Gruppe Prontosil rubrum per os

Kaninchen	Nr 5	100 mg/kg Körpergewicht	+ am 7 Tag n d Infektion
Gewicht je	6	100 „	munter
Tier 1300	„ 7	200	munter
bis 1400 g	8	200 „	etwas Schwellung am infizierten Bein sonst munter

II Gruppe Prontosil solubile intravenös

Kaninchen	Nr 9	50 mg/kg Körpergewicht		+ am 7 Tag n d Infektion
Gewicht je Tier 1300	10	50	„ ,	kleine Schwellung am infizierten Bein sonst munter
bis 1400 g	„ 11	100	„ „	munter
	„ 12	100	„	munter

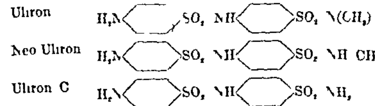
III Gruppe Prontosil solubile intramuskulär am nichtinfizierten Bein

Kaninchen	Nr 13	50 mg/kg Körpergewicht		kein lokaler Befund an der Injektionsstelle alle Tiere munter
Gewicht je	*„ 14*	*50*	„	
Tier 1300	*„ 15*	*100*	„ „	
bis 1400 g	*„ 16*	*100*	„ „	

In einem anderen Versuch, in dem alle nichtbehandelten Versuchskaninchen bis zum 5 Tag der Infektion erlegen waren, wurden die überlebenden Tiere 10 Monate nach der Infektion histologisch untersucht, um festzustellen, welche histologischen Veränderungen am Ort der intramuskulären Infektion sowie an den inneren Organen nachweisbar waren Die Tiere waren je einmal am 1, 2, 3 und 10 Tage nach der Infektion behandelt worden Es überlebten von 2 per os mit Prontosil rubrum 50 mg/kg behandelten Tieren 1, von den 2 mit 100 mg/kg per os behandelten beide Die 4 mit 100 mg/kg Prontosil solubile intravenös und intramuskulär behandelten Kaninchen überstanden alle die Infektion, von den 4 mit 50 mg/kg intravenös und intramuskulär behandelten 2 Tiere An den inneren Organen dieser Tiere wurden keine besonderen histologischen Veränderungen festgestellt Lokal an den Infektionsstellen wurden kleine Narben gefunden, bei 2 Kaninchen eine kleine, sterile, von Narbengewebe ein geschlossene Nekrose

Auch bei Kaninchen mit chronischen durch Streptokokken bedingten Gelenkeiterungen führte Prontosil rubrum per os oder Prontosil solubile intravenös oder intramuskulär zu einer Rückbildung der Gelenkinfektion und zu einer Zunahme des Körpergewichtes und Besserung des Allgemeinbefindens der Tiere

Ähnlich wie Prontosil rubrum per os wirkten die *Disulfonamidverbindungen*



Diese Verbindungen kommen im wesentlichen nur für eine orale Darreichung in Frage da sie in Wasser relativ schwer löslich sind,

noch relativ gut löslich ist das Uliron C. Die gut löslichen Natriumsalze dieser Verbindungen zeigten bei oraler Darreichung keine verbesserte Wirkung, für Injektionen sind die ziemlich stark alkalischen Lösungen dieser Substanzen nicht reizlos genug und dem ausgezeichnet verträglichen Prontosil solubile in der Verträglichkeit unterlegen.

Die Wirkung des Uliron C an streptokokkeninfizierten Kaninchen sei durch folgenden Versuch aufgezeigt.

Gleich große Kaninchen erhielten intravenös 0,5 ccm einer 48stündigen Kultur hämolytischer Streptokokken.

Von insgesamt 8 nichtbehandelten Kontrolltieren

starben	2	2 Tage nach der Infektion	
„	3	3 „ „	
	1	4 „	
„	2	5	

Die mit Uliron C in waßriger 5%iger Suspension subkutan und per os behandelten Tiere ergaben folgendes Bild, nachdem die Tiere an 5 auf die Infektion folgenden Tagen je einmal behandelt worden waren.

25 mg pro kg	subkutan	† 6 Tage nach der Infektion
50 mg 100 mg		bleiben am Leben
200 mg „		† 11 Tage nach der Infektion
25 mg	per os	† 5 Tage nach der Infektion
50 mg		† 10 Tage nach der Infektion
100 mg „ 200 mg „		bleiben am Leben

Von den mit Prontalbin in gleicher Dosierung behandelten Tieren lebten einige länger als die Kontrollen, aber eine endgültige Heilung wurde im Gegensatz zu den Uliron C-Tieren nicht beobachtet.

In einem anderen Versuch waren 6 nichtbehandelte Kontrollkaninchen bis zum 5. Tag der Infektion erlegen, die subkutan und per os mit 100 mg resp. 200 mg Uliron C 3mal behandelten Tiere (Behandlung 2, 6 und 24 Stunden nach der Infektion) blieben am Leben und wurden bis zum 30. Tag nach der Infektion beobachtet, ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen zu zeigen.

Vacira prüfte bei streptokokkeninfizierten Kaninchen die Wirkung des p-Aminophenylsulfonamid (= Prontalbin), seine Formaldehyd-Na-bisulfitverbindung, sein Glucosid, Disulfamid (= Uliron C), dessen Formaldehyd-Na-bisulfitverbindung, Dimethyldisulfamid (= Uliron), Glycinsulfamid. Nach Verabreichung aller dieser Verbindungen verschwanden die Streptokokken aus dem Blut der infizierten Tiere. Die Tiere überstanden die Infektion sowohl bei prophylaktischen Gaben als auch, wenn die Behandlung gleichzeitig mit der Infektion oder auch einige Stunden später erfolgte. Doch war die Wirkung um so besser, je früher die Behandlung einsetzte, je länger sie dauerte und je größer die Dosen waren. Bei Dosen von 0,25 g/kg wurden reproduzierbare Ergebnisse erhalten, wenn die Behandlung 4 Tage fortgesetzt wurde und gleich nach der Infektion begann.

Erwähnenswert ist, daß das Uliron C und andere Sulfonamide auch zur *lokalen Behandlung* streptokokkeninfizierter Wunden brauchbar sind. Skarifiziert man die Haut von Kaninchenohren und bringt auf

diese Stelle 1 Öse einer Kultur von virulenten hämolytischen Streptokokken, so entwickelt sich je nach der Menge und Virulenz der verwendeten Keime eine Entzündung bis zum Bild einer fortschreitenden Phlegmone oder sogar einer tödlich verlaufenden allgemeinen Sepsis, die ausbleibt, wenn man nach der Infektion auf die Skarifikationsstelle 0,5 g Uliron C aufstreut. Während z. B. in einem Versuch 2 auf diese Weise infizierte Kaninchen eine fortschreitende Phlegmone zeigten und an der Infektion zugrunde gingen, traten bei den Tieren, denen Uliron C aufgestreut war, überhaupt keine stärkeren lokalen Entzündungserscheinungen auf, die so behandelten Tiere blieben vollkommen gesund. Mäuse mit Rückenmuskelwunden, die mit hämolytischen Streptokokken infiziert worden waren, erlagen sämtlich der Infektion; während 1 Stunde nach der Infektion aufgestreute Sulfonamidpuder den größten Teil der infizierten Tiere vor dem Tode bewahrten.

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Std. n. d. I.	Es leben 8 Tage n. d. I.
Kontrollen	12	2	1
Sulfapyrimidin (Debenal, Pyrimal)			
50 mg lokal	8	8	7
100 mg lokal	8	8	7

Varco, Hay und Stevens erlebten bei 148 am Hund ausgeführten Gastroenterotomien 44 Todesfälle an akuter Peritonitis, bei lokaler Anwendung von P. A. verloren sie unter 37 operierten Tieren kein einziges mehr.

Auch zur Imprägnierung von Verbandstoffen bewährten sich Uliron C und andere Sulfonamide. Bringt man ein Stückchen 1%igen Uliron C-Mull in einen Blutagar, der mit Streptokokken beimpft ist, ein, so tritt keine oder nur eine schwache Entwicklung der Streptokokken auf. Zu einer Zeit, wo die Kontrollplatten bereits hämolysiert sind, ist das Blut der Ulironplatte noch nicht hämolysiert. Eine etwas geringere Wirkung erzielt man, wenn man etwas Uliron C-Mull auf die noch feuchte, mit hämolytischen Streptokokken beimpfte Blutplatte auflegt, dann zeigt sich in der Umgebung des aufgelegten Mulls eine Zone im Agar, in der das Blut nicht hämolysiert. Bei dieser Versuchsanordnung wirkt Uliron C gewöhnlich besser als Uliron, Neo-Uliron und Prontalbin. Gegenüber Mischinfektionen von Streptokokken und Anaerobiern bewährte sich besonders das Prontalbin/Marfanil-Gemisch (vgl. S. 26ff.).

In Versuchen mit vergrünenden Streptokokken, die von Endocarditis lenta-Patienten stammten, konnten wir an der intraperitoneal infizierten Maus mit den Prontosilen und Uliron-Präparaten ebenfalls

Heilerfolge erzielen Unter den mit vergrünenden Streptokokken intraperitoneal infizierten Versuchstieren überlebten von den nicht behandelten Kontrollmausen 45% von den mit Uliron C subkutan behandelten jedoch samtliche von den mit Uliron C per os behandelten 90% Als größte Dosis war in diesem Versuch Uliron C 4% 1,0 ccm pro 20 g Maus verabreicht worden als kleinste Dosis 0 5 ccm der 4%igen Suspension vom Uliron C in Wasser Soweit es mit diesen Kulturen unter Zusatz von Mucin uberhaupt gelang, eine Infektion zu erzielen, war ein gewisser Wert der Sulfonamidverbindungen auch nachzuweisen Unter den gepruften Stämmen fanden sich auch solche die nach der Nomenklatur einiger Autoren als Enterokokken bezeichnet werden müßten hier zeigte sich Uliron C ebenfalls als besonders gut wirksam Auch vom Pferd stammende Druse Streptokokken stamme erwiesen sich nach unseren experimentellen Prüfungen an der Maus durch Sulfonamidverbindungen als beeinflußbar

Außer bei Kaninchen wurde die zunachst bei Mäusen aufgefundene Streptokokkenwirkung der Sulfonamide im Experiment später auch bei Ratten, Meerschweinchen Hunden und Affen bestätigt gefunden Adolph und Lockwood berichten über die Wirkung des P A nach oraler Verabreichung bei weißen Ratten, die an einer durch hämolytische Streptokokken bedingten Meningitis litten

Muether und Kinsella konnten von 5 Hunden die eine durch Viridans Streptokokken verursachte Endokarditis hatten, durch eine lang fortgesetzte Behandlung mit Protalbin 4 heilen Über Erfolge der Sulfonamidtherapie bei streptokokkeninfizierten Affen hat Kolmer berichtet

Über die Wirkung des Prontosil bei einem hämolytischen Streptokokkenstamm der aus einer chronisch verlaufenden epizootischen Lymphadenitis der Meerschweinchen isoliert worden war und sich als Typ IV nach Griffith erwies berichteten Habs und Bader Mit diesem Stamm infizierte Mäuse waren durch Prontosil weitgehend zu heilen ebenso Meerschweinchen im akuten Stadium der Infektion die Entwicklung einer chronischen Infektion ließ sich auch nach Versuchen von Bürgers verhindern Weniger gut war die Prontosilwirkung wenn die Behandlung erst nach dem Zustandekommen der chronischen Infektion eingeleitet wurde

Die besten bisher experimentell und klinisch erzielten Heilerfolge sind bei Infektionen mit β hämolytischen Streptokokken Gruppe A (Lancefield) erzielt worden die die Ursache fast aller schweren Streptokokkeninfektionen des Menschen sind

Nach serologischen Gesichtspunkten hat R Lancefield die Streptokokken in die Gruppen A, B C D und E eingeteilt die Unterscheidung beruht auf dem Nachweis einer gruppenspezifischen Substanz C die wahrscheinlich ein Polysaccharid sein dürfte Zur Gruppe B gehören die Galtstreptokokken zur Gruppe C u a die Drusestreptokokken zur Gruppe D die Enterokokken Lancefield Griffith Gundel u a haben die für die Menschen besonders

wichtige Gruppe A noch in weitere Typen unterteilt auf Grund einer typen spezifischen von Lancefield als M bezeichneten Substanz von Protein charakter, durch Agglutination unterscheidet Griffith die Typen I—XXVIII der Gruppe A. Bakteriologisch werden die Streptokokken dann weiterhin nach Brown noch eingeteilt in solche mit α Hämolyse und β Hämolyse, zu ersteren gehören die Viridansstreptokokken zu letzteren die weitaus häufigsten men schenpathogenen Streptokokken Als γ Wachstum bezeichnet Brown das jenige, wo auf der Blutplatte weder Hämolyse noch irgendeine Verfärbung um die Kolonien herum zu beobachten ist. Eine weitere genauere Differenzierung der Streptokokken auf Grund biologischer Eigenschaften haben Sherman, Seelemann u a durchgeführt Gegenüber den Streptokokken der Gruppe B und C ist eine Wirkung der Sulfonamide auch von Bliss Long, Feinstone Mellon, Gross und Cooper und Seastone beobachtet worden

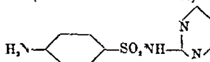
Fur die Kombination der Chemotherapie der Streptokokkeninfek tionen mit Prontosil und einer Streptokokkenserumbehandlung haben sich Gundel, Behrens, Meyer u a eingesetzt und auch experi mentelle Unterlagen fur die Zweckmäßigkeit einer solchen Therapie erbracht falls man mit der Anwendung der Chemotherapie allein nicht zum Ziele kommen sollte

Wenn auch das Serum gegenuber Streptokokkeninfektionen allein verab reicht keine genügende Wirksamkeit erwies kann es jedoch zusätzlich zur Chemotherapie von Nutzen sein besonders in solchen Fällen in denen infolge intensiver chemotherapeutischer Behandlung mit einer vorübergehenden stär keren Überschwemmung des Körpers mit den Giften zerfallender Streptokokken zu rechnen ist. Neumann sah eine Steigerung der Prontosilwirkung bei puer peralen Infektionen durch zusätzliche Detoxinverabreichung

Behrens betont jedoch, daß von einer Anwendung nicht typen spezifischer Seren kein großer Erfolg zu erwarten ist, sondern nur von der Anwendung eines typenspezifischen Streptokokkenimmun serums

Gundel äußerte sich 1940 über die Streptokokkenseren wie folgt Um fassende Versuche in den verschiedensten Ländern zur Herstellung eines hoch wertigen Streptokokkenserums werden seit vielen Jahren durchgefuhrt und konnten doch immer noch nicht erfolgversprechend abge chlossen werden Wir kennen zwar bei den Streptokokken eine Reihe von Giftstoffen jedoch ver mögen wir nicht, sie in ausreichender Weise zu neutralisieren Bei der Anwen dung der im Handel befindlichen Streptokokkensera erlebt man neben gelegent lichen Erfolgen viele Versager Trotzdem sind diese Bestrebungen wie auch Gundel betont, fortzuführen da es möglich sein könnte daß auch die schwer sten Streptokokkeninfektionen in Kombination mit der Chemotherapie noch besser als bisher zugänglich werden könnten

Sulfapyridin, Sulfathiazol (vgl Tabelle S 5) und Hunderte an derer bisher von uns geprufter Sulfonamide ergeben bei experimen tellen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken eine geringere Wirkung als die mit den schon genannten Verbindungen erreich baren, Sulfapyrimidin (Roblin und Mitarbeiter)



das 2 (p Aminobenzolsulfonamido) pyrimidin (Sulfadiazine, Pyrimal, Debenal) ist nach eigenen Versuchen bei schweren Infektionen mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A bei oraler Darreichung das bisher wirksamste Sulfonamid

Mäuse i p infiziert und 3mal behandelt 1 6 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d Tiere		Es leben 24 Std nach d. Infektion		Es bleiben am Leben	
Kontrollen	20		0		0	
Sulfapyridin						
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	30	9	26	0	0
1,0 ccm pro 20 g per os	10		8		0	
5% 1,0 ccm pro 20 g per os	10		9		0	
Sulfathiazol						
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	30	10	30	1	1
1,0 ccm pro 20 g per os	10		10		0	
5% 1,0 ccm pro 20 g per os	10		10		0	
Sulfapyrimidin (Debenal)						
2,5% 0,5 ccm pro 20 g per os	10	30	9	29	2	3
1,0 ccm pro 20 g per os	10		10		1	
5% 1,0 ccm pro 20 g per os	10		10		0	

In einem anderen gleichfalls 3mal — 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion — behandelten Versuch bei welchem je 2 Tiere 0,4% resp 0,5% 0,5 und 1,0 ccm per os und 4 resp 5% 0,2, 0,5 und 1,0 ccm erhielten wurde folgendes Ergebnis erzielt

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 48 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	1	0	0
Prontalbin 0,4 u 4%	10	10	6	1
Sulfapyridin 0,5 u 5%	10	10	9	1
Sulfathiazol 0,5 u 5%	10	10	7	2
Sulfapyrimidin 0,5 u 5% (Debenal)	10	10	10	4

Ob diese geringe Überlegenheit bei oraler Darreichung auch in der Klinik festzustellen ist ist noch nicht entschieden Bei saurer Darreichung einer wäßrigen Suspension des Sulfapyrimidin tritt eine bessere Wirkung manchmal deutlicher in Erscheinung

wichtige Gruppe A noch in weitere Typen unterteilt auf Grund einer typenspezifischen von **Lancefield** als M bezeichneten Substanz von Proteincharakter durch Agglutination unterscheidet **Griffith** die Typen I—XXVIII der Gruppe A. Bakteriologisch werden die Streptokokken dann weiterhin nach **Brown** noch eingeteilt in solche mit α Hämolyse und β Hämolyse zu ersteren gehören die Viridansstreptokokken, zu letzteren die weitaus häufigsten menschenpathogenen Streptokokken Als γ Wachstum bezeichnet **Brown** dasjenige wo auf der Blutplatte weder Hämolyse noch irgendeine Verfärbung um die Kolonien herum zu beobachten ist. Eine weitere genauere Differenzierung der Streptokokken auf Grund biologischer Eigenschaften haben **Sherman**, **Seelemann** u a. durchgeführt. Gegenüber den Streptokokken der Gruppe B und C ist eine Wirkung der Sulfonamide auch von **Bliss**, **Long** **Feinstone** **Mellon**, **Cross** und **Cooper** und **Seastone** beobachtet worden

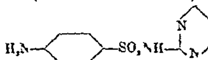
Für die Kombination der Chemotherapie der Streptokokkeninfektionen mit Prontosil und einer Streptokokkenserumbehandlung haben sich **Gundel**, **Behrens**, **Meyer** u a eingesetzt und auch experimentelle Unterlagen für die Zweckmäßigkeit einer solchen Therapie erbracht falls man mit der Anwendung der Chemotherapie allein nicht zum Ziele kommen sollte

Wenn auch das Serum gegenüber Streptokokkeninfektionen allein verabreicht, keine genügende Wirksamkeit erwies kann es jedoch zusätzlich zur Chemotherapie von Nutzen sein besonders in solchen Fällen in denen infolge intensiver chemotherapeutischer Behandlung mit einer vorübergehenden stärkeren Überschwemmung des Körpers mit den Giften zerfallender Streptokokken zu rechnen ist **Neumann** sah eine Steigerung der Prontosilwirkung bei puerperalen Infektionen durch zusätzliche Detoxinverabreichung

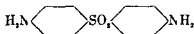
Behrens betont jedoch, daß von einer Anwendung nicht typenspezifischer Seren kein großer Erfolg zu erwarten ist sondern nur von der Anwendung eines typenspezifischen Streptokokkenimmunserums

Gundel äußerte sich 1940 über die Streptokokkenseren wie folgt Umfassende Versuche in den verschiedensten Ländern zur Herstellung eines hochwertigen Streptokokkenserums werden seit vielen Jahren durchgeführt und konnten doch immer noch nicht erfolgversprechend abgeschlossen werden Wir kennen zwar bei den Streptokokken eine Reihe von Giftstoffen jedoch vermögen wir nicht, sie in ausreichender Weise zu neutralisieren Bei der Anwendung der im Handel befindlichen Streptokokkensera erlebt man neben gelegentlichen Erfolgen viele Versager' Trotzdem sind diese Bestrebungen wie auch **Gundel** betont, fortzuführen da es möglich sein könnte daß auch die schweren Streptokokkeninfektionen in Kombination mit der Chemotherapie noch besser als bisher zugänglich werden könnten

Sulfapyridin Sulfathiazol (vgl Tabelle S 5) und Hunderte anderer bisher von uns geprüfter Sulfonamide ergeben bei experimentellen Infektionen mit hämolytischen Streptokokken eine geringere Wirkung als die mit den schon genannten Verbindungen erreichbaren, Sulfapyrimidin (**Roblin** und Mitarbeiter)



Buttle sowie Fourneau und Mitarbeiter wiesen zuerst auf die chemotherapeutische Wirkung der den Sulfonamiden verwandten *Sulfonverbindungen*



und CH_3 CO NH ⟨ ⟩SO⟨ ⟩NH CO CH_3 (Rodilone) hin,

Verbindungen, die schon 1908 in Freiburg von Fromm und Wittmann synthetisiert worden waren Diese zeigen im Experiment parenteral als Suspension verabreicht, eine gute Streptokokkenwirkung sind jedoch unloslich und in der Praxis fur Injektionszwecke unbrauchbar, per os war die Wirkung der Sulfone nach unseren Ergebnissen nicht besser sogar meist schlechter und unsicherer als die der Sulfonamidverbindungen da die Vertraglichkeit sehr viel schlechter ist

Im *Tibatin*[1], einer weiteren farblosen Substanz die er neuen Heilmittelklasse, wurde jedoch eine injizierbare Verbindung aufgefunden die experimentell und klinisch bei besonders schweren Streptokokkeninfektionen den obengenannten Verbindungen noch uberlegen ist Tibatin ist das Galaktosid des 4 4 Diaminodiphenylsulfon Durch die Galaktosierung des Diaminodiphenylsulfon wurden die Eigenschaften der Ausgangssubstanz weitgehend verandert Durch seine ungleich bessere Loslichkeit und somit auch uberlegene Resorbierbarkeit und Ausscheidung wurden auch die chemotherapeutischen Fahigkeiten der Grundsubstanz in ihrer Brauchbarkeit fur die Klinik insofern geandert als Tibatin insbesondere gegenuber der Streptokokkeninfektion eine chemotherapeutische Wirkungsspitze aufweist wie sie vom Diaminodiphenylsulfon nicht erreicht wird Aber auch die Vertraglichkeit erfuhr durch die Galaktosierung eine grundlegende Wandlung so daß Tibatin heute als eines der bestvertraglichsten Chemotherapeutica angesprochen werden kann Die uberlegene Wirkung des Tibatin im Experiment ist beispielsweise aus folgenden Versuchen ersichtlich (S 18)

Dieser und andere Versuche zeigen die Überlegenheit des Tibatin gegenuber dem Prontalbin und Sulfapyridin bei gleicher Dosierung und gleicher Applikation namlich subkutan Auch in Form der Na Salze injiziert sind Sulfapyridin und Sulfathiazol dem Tibatin klar unterlegen Da Prontalbin Sulfapyridin und Sulfathiazol aber vor

[1] In der Literatur auch als Eupatin bezeichnet und unter dieser Bezeichnung klinisch gepruft. Vgl. Unterberger Kämmerer Aigner Palmrich Pohl

	Anzahl d. Tiere	Es leben 24 Std. nach d. Infektion	Es bleiben am Leben	
Kontrollen	12	0	0	
Prontalbin 0,5 und 5% s. c.	10	10	1	1
0,5 und 5% per os	10	9	0	
Debenal 0,5 und 5% s. c.	10	10	5	6
0,5 und 5% per os	10	10	1	

Dies ist das Ergebnis einer einmaligen Behandlung. Bei dreimaliger Behandlung 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion zeigt sich die Überlegenheit des *Sulfapyrimidin* noch deutlicher.

	Anzahl d. Tiere	Es leben 24 Std. nach d. Infektion	Es bleiben am Leben	
Kontrollen	12	0	0	
Prontalbin 0,5 und 5% s. c.	10	9	0	0
0,5 und 5% per os	10	10	0	
Debenal 0,5 und 5% s. c.	10	10	5	9
0,5 und 5% per os	10	10	4	

Dosierung: je 2 Tiere 0,5% 1,0 ccm, 5% 0,2, 0,4, 1,0 und 2,0 ccm s. c.
0,5% 0,5 und 1,0 ccm per os
5% 0,2, 0,5 und 1,0 ccm per os

Bei lokaler Anwendung zeigt Sulfapyrimidin gegenüber den bereits bekannten Sulfonamiden nach unseren bisherigen Ergebnissen keinen Vorteil.

Kaninchen am Rücken intramuskulär mit 2 ccm 24stündiger Streptokokkenkultur infiziert.
Behandlung je 2 Tiere lokal 0,5, 1,0 und 2,0 g

	Anzahl d. Tiere	Es leben 24 Std. nach d. Infektion	Es leben 7 Tage nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	10	4	0	0
Sulfathiazol (Eleudron)	6	6	4	4
Marfanil	6	6	5	4
Marfanil, Prontalbin, Eleudron zu gleichen Teilen	6	6	6	5
Sulfapyrimidin (Debenal)	6	6	4	3

Außer dem Sulfapyrimidin (Sulfadiazine, Pyrimal, Debenal) hat auch die Dimethylverbindung des Sulfapyrimidin als „Sulfamethazine" Anwendung gefunden (**Bevan**, **Martin**, **Rose**, **Macartney** u. a.).

per os verabreicht wurden, und zwar z T sogar in höheren Dosen als Tibatin bei intravenöser, intramuskulärer oder subkutaner Applikation Auch in diesen Versuchen kommt die Überlegenheit des Tibatin stets zum Ausdruck

I p Infektion mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.
1 mal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Tibatin 0 4 und 4 % s c	10	10	8
Sulfapyridin 0 6 und 6 % per os	10	10	0
1 und 10 % per os	10	10	0

I p Infektion mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.
1 mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion.

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	14	0	0
Prontalbin 0 4 und 4 % per os	10	10	0
0 6 und 6 % per os	10	10	0
Tibatin 0 5 und 5 % i v	10	9	6
i m	10	10	7
s c	10	10	8

Mäuse i p infiziert mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A
3 mal s c behandelt, 1 24 und 48 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	2	0
Tibatin 0,5 und 1 %	20	18	0
5 und 10 %	20	20	9
Debenal Na 0,5 und 1 % (höher nicht verträglich)	20	19	3
Methyldebenal Na 0,5 und 1 % (höher nicht verträglich)	20	20	3

Dosierung je 4 Tiere 0,5 % 0,5 und 1 % 0 2 0,5 0 8 1 0 ccm
5 resp 10 % entsprechend

Mäuse i. p. mit β-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A infiziert

1 : 1000 verdünnte 24stündige Kultur in Serumbouillon 0,3 ccm i. p., einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

		Anzahl d. Tiere	Es leben 24 Std. nach d. Infektion	Es bleiben am Leben	
Kontrollen		14	0	0	
Sulfapyridin	0,2 und 2% s. c.	10	7	1	} 5
	0,4 und 4% s. c.	10	9	4	
Tibatin	0,2 und 2% s. c.	10	9	5	} 13
	0,4 und 4% s. c.	10	10	8	

Dosis je 2 Tiere 0,2 resp. 0,4% 1,0 ccm[1])
2 resp. 4% 0,2 „
0,1 „
1,0 „
2,0 „

Mäuse i. p. infiziert mit β-hämolytischen Streptokokken der Gruppe A

1mal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

			Anzahl d. Tiere		Es leben 24 Std. nach d. Infektion		Es bleiben am Leben	
Kontrollen			14		5		0	
Prontalbin	0,4%	1,0 ccm s. c.	2	} 10	2	} 9	0	} 0
	4%	0,2 „	2		1		0	
		0,4	2		2		0	
		1,0 „	2		2		0	
		2,0 „	2		2		0	
	0,4%	0,5 per os	2	} 10	0	} 8	0	} 0
		1,0 „	2		2		0	
	4%	0,2 „ „	2		2		0	
		0,5 „	2		2		0	
		1,0 „ „	2		2		0	
Tibatin	0,4%	1,0 s. c.	2	} 10	2	} 10	0	} 7
	4%	0,2 „	2		2		1	
		0,4	2		2		2	
		1,0 „ „	2		2		2	
		2,0 „	2		2		2	

allem für perorale Darreichung in Frage kommen, wurden noch Vergleichsversuche durchgeführt, bei denen Prontalbin und Sulfapyridin

[1]) Entsprechende Mengen wurden in den folgenden Versuchen auch von andersprozentigen Lösungen injiziert, bei i. v., i. m. und peroraler Darreichung war die Höchstdosis pro 20 g Maus stets 1 ccm der jeweils vermerkten Konzentration.

Kaninchen i v infiziert mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A.
Behandlung 2 24 und 48 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	5	0
Prontalbin 1 g/kg per os	4	1
Sulfapyridin 1 g/kg per os	4	0
Tibatin 500 mg/kg i v	4	3
1 g/kg s c	4	3

Praxis die Behandlung so früh wie möglich beginnen soll und man nicht warten darf, bis der Zustand desolat geworden ist Je früher und energischer die Behandlung einsetzt desto eher besteht die Aussicht, die Infektion zu beherrschen In schweren Fällen wird sich stets die Kombination von oralen Gaben mit intramuskulären Prontosil solubile Injektionen (5%) empfehlen für den Menschen 2—3mal täglich 5—10 ccm das sind 0 25—0,75 g Prontosil solubile dazu am besten orale Dosen der bewährten Sulfonamide wie Debenal Cibazol, Eleudron Globucid Marfanil Prontalbin Prontosil, Prontalbin u a gemäß den in der Klinik allgemein bewährten Dosierungsrichtlinien nach denen als maximale Tagesdosis für die ersten 2—3 Behandlungstage folgendes angegeben wird

Erwachsene	0 08	g/kg	d s 6 g	pro 70 kg	Körpergewicht
ältere Kinder	0 1—0 12	g/kg	4—5 g	40 kg	
Kinder von 3—6 J	0 12	g/kg	2 4 g	20 kg	
Kinder von 1—2 J	0 12—0 15	g/kg	1,5—1 8 g	12 kg	
Säuglinge	0 2	g/kg	1 6 g	8 kg	

Die Tagesdosis wird auf 3—4 Einzeldosen im Abstand von 6—8 Stunden verteilt Nach dem 3 Behandlungstag sind diese Dosen zu reduzieren ebenso soll man bei schwächlichen Personen zunächst unter den maximalen Tagesdosen bleiben bis sich zeigt bis zu welcher Dosis die Präparate gut vertragen werden

Klinisch wird sich die zusätzliche Anwendung des Tibatin dann empfehlen wenn man mit den bisher in der Therapie der Streptokokkeninfektionen angewendeten Sulfonamiden nicht zum Ziel kommt Das Tibatin hat sich besonders bei schweren puerperalen Infektionen und den durch Streptokokken bedingten Hirnhautentzündungen klinisch außerordentlich wertvoll erwiesen, wenn es in Dosen von 4 g täglich oder darüber intravenös, intramuskulär oder subkutan verabreicht wird, am besten zusätzlich zur oralen Therapie Bei alleiniger Tibatin Darreichung sind bei Erwachsenen Tagesdosen (verteilt auf 3—4 Einzeldosen) von 10 g — zuweilen sogar 12 g — injiziert worden (0 1—0 15 g/kg) Nach Abfall des Fiebers behandelt man

Mause i p infiziert mit β hämolytischen Streptokokken der Gruppe A
Einmalige Behandlung 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0
Debenal je 2 Tiere 0 5 % 0 5 und 1,0 ccm 5 % 0 2 0 5 1 0 ccm per os	10	9	6
Tibatin je 2 Tiere 0 4 % 1 0 ccm 4 % 0 2 0 4 1 0 2 0 ccm s c	10	9	9

In den folgenden Versuchen erhielten je 10 i p mit β hamolytischen Streptokokken infizierte Mause vergleichsweise vom Prontalbin, Sulfapyridin und Sulfathiazol 5% 0,5 resp 1 ccm pro 20 g Korpergewicht per os, von Tibatin 0,5 ccm resp 1,0 ccm einer 2,5% Losung subkutan

Einmalige Behandlung 3 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es werden endgultig geheilt
Kontrollen	14	3	0	0
Prontalbin	20	19	12	1
Sulfapyridin	20	20	16	1
Sulfathiazol	*20*	*20*	*10*	*1*
Tibatin	20	20	20	10
Dreimalige Behandlung 1 6 und 24 Stunden nach der Infektion				
Kontrollen	14	4	0	0
Prontalbin	20	17	13	0
Sulfapyridin	20	20	19	1
Sulfathiazol	20	17	15	0
Tibatin	20	20	20	15

Auch im Kaninchenversuch zeigte sich die uberlegene Tibatinwirkung gegenuber Prontalbin, Sulfapyridin und Sulfathiazol

Wie sich durch die Einfuhrung der Prontosil Praparate und ihrer Derivate die Prognose der Streptokokkeninfektionen des Menschen gebessert hat, geht aus zahlreichen klinischen Mitteilungen uber die Behandlung der Puerperalsepsis, des Erysipels, der Streptokokkenmeningitis und zahlreicher anderer Streptokokkeninfektionen hervor Als allgemeine Richtlinie fur die Prontosil Behandlung beachte man daß auf Grund der Erfahrungen im Experiment sowie auch aus der

Literatur

Adolph und Lockwood Arch. Otolaryng 27 535 (1938)
Aigner Zbl Gynäk 1941 Wiener Med W 1942 S 6
Behrens Zbl Bakter 141 385 (1938)
Benthin Zbl. Gynäk 1941 484 Geburtsh u Frauenheilkunde 2 H 8
Bliss Long und Feinestone South med J 31 308 (1938)
Burgers Dtsch med Wschr 1938 598 Med Klin 1941 132
Buttle Stephenson Smith Dewing und Foster Lancet 1937 I 1331 Biochemie J 32 1101 (1938)
Domagk Dtsch med Wschr 1935 250 829 Angew Chemie 48 657 (1935) Klin. Wschr 1936 1585 Chirurg 1941 433
Fourneau Tréfouel Nitti und Bovet C r Séance de l Acad 204 1763 (1937) C r Soc Biol Paris 127 393 (1938)
Gundel Klin Wschr 1940 1002 Klin Wschr 1937 417
Habs und Bader Z Immun forsch 94 66 (1938)
Hoare Lancet 1938 Nr 5977 655 1939 I 76, 238
Kämmerer Münch med Wschr 88 650 (1941)
Klaftenegger Wien klin Wschr 1943 107 129
Kolmer Arch of Otolaryng 27 519 (1938)
Lacomme Bull de la Soc d Obstetr et Gyn S 459 Paris 1937
Laudon und Sjögren Svensk Kem Tidskr 52 64 (1940)
Le Lorier Liège méd 1939 Nr 42 841
Levaditi Presse méd 1935 Nr 103 2097
Long J amer Med Assoc 1941 2399
McCartney und Mitarbeiter Lancet 1942 639
Mellon Gross und Cooper J amer med Assoc 108 1858 (1937)
Meyer Quart. Bull of Sea View Hosp Jan 1937
Muether und Kinsella J amer med. A soc 110 603 (1938)
Neumann Wien klin Wschr 1941 8_
Palmrich Wien klin Wschr 1941 691
Pohl Med Klin 1941 Nr 36 915
Poblin und Mitarbeiter J amer chem Soc 62 2002 (1940)
Seastone J of Immun 33 403 (1937)
Seelemann D Tierärztl W 1942 Nr 1
Sherman J Bact. 33 263 (1937) Bact Rev I (1938)
Unterberger Wien klin Wschr 1941 942 Arch Ohr usw Heilk 149 [S 81 (1941)]
Vacira Boll Ist. sieroter milan 18 81 (1939)
Varco *Hay und Stevens Surgery 9 863 (1941)*

III Die Chemotherapie der experimentellen Staphylokokkeninfektionen

Bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen konnte schon mit *Prontosil eine gunstige* Wirkung erzielt werden Die Wirkung zeigte sich bei akut verlaufenden Infektionen mit Nieren und Herzmuskel absze sen daran daß diese Abszesse kleiner blieben und zu narbiger Ausheilung neigten Bei chronischen, mit Gelenkschwellungen einher gehenden Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen kam es ebenfalls zu gunstigen Beeinflussungen der Gelenkabszesse Sowohl durch tag liche orale Gaben von Prontosil rubrum als auch durch tägliche intra

zweckmäßig noch einige Zeit per os mit Dosen von 3mal täglich 0,5—1 g weiter. Bei leichteren Infektionen, wie Erysipel, Angina usw., kommt man meist mit der oralen Darreichung des Prontosil allein zum Ziel, und zwar 1—3 g täglich, verteilt auf 3—6 Einzeldosen. Erreicht man trotz hoher Dosen in den ersten 3—4 Tagen auch bei zusätzlicher Tibatinanwendung keinen Erfolg, kein Absinken des Fiebers, keine Besserung des Allgemeinbefindens, dürfte eine weitere Behandlung zwecklos sein und es sich um Keime handeln, die auf die dargereichten Medikamente überhaupt nicht ansprechen. Zuweilen erreicht man durch zusätzliche Detoxin- oder Campolon-Gaben noch einen Erfolg. (Näheres im klinischen Teil.)

Eine Prophylaxe mit den Sulfonamiden kann nach unseren experimentellen Erfahrungen nur dann von Wert sein, wenn man dafür sorgt, daß bis zur Zeit der Hauptgefährdung und auch einige Zeit danach genügende Dosen verabreicht werden. Das ist namentlich bei Anwendung der Substanzen der Fall, die wie Prontosil rubrum, Prontosil solubile, P. A. und Tibatin relativ rasch aus dem Körper wieder *ausgeschieden werden. Mit den länger im Körper verweilenden Uli*ronen war im Experiment die prophylaktische Behandlung, vor dem Eintritt der Infektionen durchgeführt, etwas besser, aber wesentlich über 24—48 Stunden hinaus reichte die Wirkung nicht, nach hohen Dosen Uliron C, 6 Tage lang 1 g per os pro Kilogramm Kaninchen, zeigte das Blut der Tiere noch längere Zeit nach Abschluß der Behandlung eine sehr ausgesprochene wachstumshindernde Wirkung gegenüber hämolytischen Streptokokken.

Bei leichteren Infektionen, wie sie Levaditi vornahm, scheint der prophylaktische Schutz länger anzuhalten. Levaditi und Vaisman berichten, daß in ihren Versuchen eine einzige Dosis von Prontosil rubrum Mäuse bis zu 23 Tagen vor einer intraperitonealen Infektion mit Streptokokken schützen konnte. Einen gewissen prophylaktischen Wert der Sulfonamidverbindungen konnte Hoare auch in der Klinik feststellen. Eine 1 oder 2 Tage vor dem zu erwartenden Eintritt einer Infektion einsetzende Prophylaxe bei Fällen drohender Puerperalsepsis infolge zu lang dauernder Geburten oder vor künstlichen Eingriffen zur Geburt, vor Ausführung einer Uteruscurettage bei infizierten Aborten, vor gewissen chirurgischen Eingriffen und nach schweren Verwundungen, von denen eine Infektion zu befürchten ist, dürfte deshalb eine Berechtigung haben (Benthin, Lacomme, Le Lorier), eine längere Zeit vor der zu erwartenden Infektion einsetzende Prophylaxe aber dürfte auf jeden Fall unzweckmäßig sein. Le Lorier begann die prophylaktische Sulfonamidbehandlung in der Geburtshilfe bei Eintritt der Wehen.

Mäuse i p infiziert mit Staphylococcus aureus
Behandelt 1 6 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es überleben	
Kontrollen	20	4	20 %
Marfanil Prontalbin āā			
6% 0 5 ccm per os	10	8 } 17	
6% 1 0 ccm per os	10	9 }	85 % [1])

Auch bei lokaler Anwendung zeigte Marfanil Prontalbin Puder bei Staphylokokkeninfektionen eine gute Wirkung

Ruckenmuskelwunde bei Kaninchen mit einer sterilisierten und dann mit frischer Staphylokokkenkultur versetzten Erde infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es leben 6 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	4	0
Sulfathiazol	6	6	4
Marfanil Prontalbin Puder (= MP Puder 1 9)	6	6	6
Marfanil Puder 2209 = 10 T Marfanil (HCl Salz) 15 T Marfanil B (naphthalindisulfosaures Salz) 75 T Prontalbin	6	6	6

Literatur

Barlow und Homberger Proc Soc exper Biol a Med 43 317 (1941)
Bliss und Ott Proc Soc exper Biol a Med 43 706 (1940)
Buttle Parish McLeod und Stephenson Lancet 1937 I 681
Domagk Klin Wschr 1937 1412
Dóczy und Horváth Klin Wschr 1941 565
Jensen Johnsrud und Nelson Surgery 6 1 (1939)
Mellon und Shinn Proc Soc exper Biol a Med 37 563 (1937)
Parish Brit med J 1937 II 335
Rake und McKee Proc Soc exper Biol a Med 43 561 (1940)

[1]) Wenn Prozentzahlen von weniger als 100 behandelten Tieren errechnet werden so geschieht dies um eine raschere eindrucksvollere Orientierung zu ermöglichen Im übrigen durften die hier errechneten Prozentzahlen auch allgemeingultig sein da Versuche mit etwa entsprechenden Ergebnissen vielfach wiederholt wurden

venose oder intramuskuläre Verabreichungen von Prontosil solubile wurden bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen Heilerfolge erzielt, wenn auch nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und Sicherheit wie bei den Streptokokkeninfektionen Auch mit Prontalbin per oral sahen wir ähnliche Erfolge

Mit Uliron waren die Erfolge bei Staphylokokkeninfektionen deutlicher So überlebten z B in einem Versuch von 48 intraperitoneal mit Staphylokokken infizierten und behandelten Mäusen 38 (= 79%), während von den 12 nicht behandelten Kontrollen nur ein einziges Tier am Leben blieb Ähnlich wirkten Neo Uliron und Uliron C Auch nach den klinischen Erfahrungen scheinen bei den schweren Staphylokokkeninfektionen die Heilergebnisse mit Uliron besser als mit den Prontosil Präparaten zu sein Von Doczy und Horvath ist die Wirkung des Uliron auf staphylokokkeninfizierte Meerschweinchen und Kaninchen festgestellt worden

Jensen untersuchte die prophylaktische Wirkung von P A bei staphylokokkeninfizierten Frakturen von Meerschweinchen Während sich bei 5 von 7 unbehandelten Kontrolltieren schwere Wundinfektionen mit Osteomyelitis entwickelten, trat bei 7 von 10 lokal mit P A behandelten Tieren prompte Heilung ein Den Tieren war 0,5 g P A in die Wunden vor Verschluß derselben eingestreut worden

Nach Untersuchungen von Bliss und Ott die an staphylokokken infizierte Mäuse ein Futter verabreichten, dem 1% Sulfapyridin resp Sulfathiazol oder Sulfamethylthiazol beigemischt war, waren die Thiazolverbindungen besser wirksam als Sulfapyridin Bei intravenös mit Staphylokokken infizierten Kaninchen erzielten wir das folgende Ergebnis

8 nicht behandelte Kontrolltiere starben innerhalb von 48 Std nach der Infektion

Von 4	mit Prontalbin	0,5 g/kg per os	behandelten Kaninchen überlebten	3
„ 4	Sulfapyridin	„	„	1
„ 4	Sulfathiazol			4

Auch Barlow und Homberger haben über eine gute Wirkung von Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol bei Mäusen berichtet, die mit hochvirulenten Staphylococcus aureus Stämmen infiziert worden waren Nach experimentellen Untersuchungen von Rake und McKee ist Sulfapyridin bei Staphylokokkeninfektionen nur wenig wirksam, Sulfathiazol stärker und Sulfamethylthiazol am stärksten

Eine sehr beachtliche Staphylokokkenwirkung zeigte auch das Gemisch von Marfanil Prontalbin das sich durch eine besondere Vielseitigkeit seiner Wirkung gegenüber vielen Keimen auszeichnet (Näheres über Marfanil siehe im folgenden Kapitel IV)

Mäuse intramuskulär am Hinterschenkel mit Pararauschbrand bazillen infiziert.

	Zahl der Mäuse	Zahl d r B h d lu gen	Es übe leben 4 tund n ach d I f ktion	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	20	—	3	2 10 %
Prontosil album (Prontalbin)	10 s c	1 mal	3	3
	10 s c	3 mal	2	2 } 8 = 20 %
	10 per os	1 mal	2	2
	10 per os	3 mal	2	1
Uliron C	20 s c	1 mal	8	5
	20 s c	3 mal	11	7 } 28 = 35 %
	20 per os	1 mal	8	7
	20 per os	3 mal	10	9
Marfanil	20 s c	1 mal	19	17
	20 s c	3 mal	20	19 } 66 = 82,5 %
	20 per os	1 mal	18	14
	20 per os	3 mal	18	16

Von jedem Präparat erhielten je 2 re p 4 Tiere subkutan oder per os von 4%igen wäßrigen Lösungen re p Suspensionen 0 1 0 2, 0 3, 0 5, 1,0 ccm pro 20 g Körpergewicht Die nur 1 mal behandelten Tiere wurden etwa 2 Stunden nach der Infektion behandelt die im ganzen 3 mal behandelten Tiere 2 Stunden 8 Stunden und 24 Stunden nach der Infektion

Mäuse intramuskulär infiziert mit 0,3 ccm einer 18stündigen Pararauschbrandkultur 1 40 verdünnt.
1 mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion

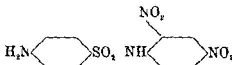
	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	0	0
Marfanil 6 % je 2 Tiere 0,2 0 5 1 0 ccm per os	6	6	5
Sulfapyridin dieselben Dosen wie bei Marfanil	6	2	0
Sulfathiazol dieselben Dosen wie bei Marfanil	6	6	0

Bei leichteren Infektionen zeigen auch Sulfapyridin und Sulfathiazol gelegentlich etwas Wirkung wie P A die Ulirone und andere Sulfonamide

Die Wirkung des VK 55 (= Globucid) läßt sich nur gelegentlich in schwach infizierten Versuchen wie dem folgenden demonstrieren, aber auch dann reicht es nicht an das Marfanil heran

IV Die Chemotherapie der experimentellen Anaerobierinfektionen

Am erstaunlichsten ist die chemotherapeutische Beeinflußbarkeit der Anaerobierinfektionen, deren Erreger schon außerhalb des Korpers nur sehr schwer abzutoten sind, namentlich wenn die Kulturen auch Sporen enthalten Die von uns zuerst beobachtete, aber noch geringe Wirkung des P A und der Verbindung



wurde bei der *Pararauschbrandinfektion* der weißen Maus durch die Uliron Praparate ubertroffen So uberlebten z B in einem Versuch von 16 unbehandelten Kontrolltieren nur $4 = 25\%$, von je 20 per os mit Uliron Neo Uliron und Uliron C behandelten Tieren hingegen 50—75%

Die Wirkung der Uliron Präparate ist in zahlreichen Versuchen bei nicht zu starken Infektionen immer und immer wieder bestatigt worden Allerdings sei gerade bei dem so rasch todlichen Verlauf dieser Infektion darauf hingewiesen, daß bei sehr starker Infektion der Effekt nicht mehr so deutlich ist oder gar ausbleiben kann

Die Wirkung der genannten Verbindungen wurde nun entscheidend verbessert gefunden im *Marfanil*[1] einer weiteren von Klarer synthetisierten Sulfonamidverbindung Marfanil ist das salzsaure Salz des 4 Aminomethylbenzolsulfonamids



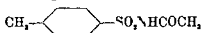
Das Marfanil nimmt unter allen bisher bekannten und therapeutisch als wertvoll befundenen Sulfonamiden insofern eine Sonderstellung ein, als hier die NH Gruppe mittels eines aliphatischen Restes an den Benzolkern gebunden ist, wahrend man bisher der Ansicht war daß bei allen therapeutisch wertvollen Sulfonamiden die Aminogruppe oder eine andere stickstoffhaltige Gruppe direkt am Benzolkern gebunden sein mußte

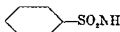
Die mit dieser Substanz bisweilen erzielten Ergebnisse seien durch folgende Versuche demonstriert

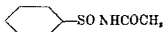
---

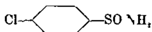
[1] Marfanil wurde während der Prüfungszeit als Mesudin bezeichnet

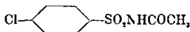
Bei gleicher Dosierung waren ferner ohne Wirkung

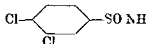


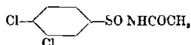












Auch wenn diese Präparate in NaOH resp. Soda gelöst und entsprechend ihrer Verträglichkeit subkutan resp. per os verabreicht wurden, zeigten sie keine Wirkung.

Alle Versuche zeigten bisher eindeutig die hohe Überlegenheit des Marfanil gegenüber Hunderten von anderen Sulfonamiden. Marfanil war auch dem handel üblichen polyvalenten Gasödemserum der Behringwerke in der Wirkung stets überlegen, wenn das Serum s. c. und Marfanil ebenfalls s. c. oder per os verabreicht wurden. Dieses Serum enthielt in 10 ccm

1500 I. E. anti perfringens	1000 I. E. anti vibrion septique
800 I. E. anti-oedematiens	170 I. E. anti histolyticus

Während in dem nachstehenden Versuch von 20 Kontrolltieren 19 bereits 22 Stunden nach der Infektion tot sind, leben von 20 subkutan mit Marfanil behandelten Tieren noch 14; tot sind nur die 6 Tiere mit den kleinsten Dosen; endgültig überleben von 20 subkutan behandelten Tieren 8, von 20 per os mit Marfanil behandelten Tieren sogar 15!

Die folgenden Versuche zeigen die Wirkung des Marfanil einerseits allein und andererseits ergänzt durch zusätzliche Gaben von polyvalentem antitoxischem Gasödemserum.

Mäuse i p mit 0 3 ccm einer 1 50 verdünnten 18stündigen Pararauschbrandkultur infiziert und einmal per os behandelt

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Inf	Es leben 48 Stunden nach der Inf	Es leben 6 Tage nach d Inf
Anfangskontrollen	10	2	2	2
Marfanil	10	10	7	7!
Marfanil Prontalbin āā	10	10	8	7!
VK 55	10	4	4	4
VK 55 Na Salz	10	7	6	4
Endkontrollen	10	1	1	1

Dosierung Je 2 Tiere 6% 0 2 0 3 0 5 0 8 1 0 ccm von Marfanil Marfanil Prontalbin VK 55 in Wasser gelöst resp suspendiert Nur von VK 55 Na Salz wegen der schlechteren Verträglichkeit entsprechende Dosen einer 2%igen Lösung

Mäuse i p mit 0 3 ccm einer 1 50 verdünnten 18stündigen Pararauschbrandkultur infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Inf	Es leben 48 Stunden nach der Inf	Es leben 6 Tage nach der Inf
Kontrollen	20	6	6	5
Marfanil	20	20	20	15!
Marfanil Prontalbin āā	20	20	20	15!
VK 55 Na Salz	20	14	12	7

Dosierung Wie oben nur von VK 55 Na Salz entsprechende Dosen einer 2 5%igen Lösung also bis zu den Grenzen der Verträglichkeit

Die Methylgruppe an Stelle der CH_2NH_2 Gruppe zeigt keine Wirkung

Mäuse i m mit Pararauschbrand infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 3 Tage nach der Inf
Kontrollen	10	0	0
Marfanil 6% s c	10	9	9
6% per os	10	7	7
$CH_3-C_6H_4-SO_2NH_2$			
6% s c	10	0	0
6% per os	10	0	0

Dosierung der Präparate in Wasser suspendiert je 2 Tiere 0 2 0 3 0 5 0 8 1 0 ccm

Gelegentlich sieht man aber bei kleinen Marfanilgaben auch bei der Pararauschbrandinfektion die verbessernde Wirkung der zusätzlichen Serumbehandlung noch deutlich

Pararauschbrandversuch vom 15 XII 1939
0,3 ccm 1 400 verdünnte 18stündige Kultur intramuskulär

	Anzahl d Tiere	Es überleben
Kontrollen	20	0
Marfanil 0,6 % per os	20	0
6 % per os	20	17
(höchste Dosis 1,0 ccm kleinste Dosis 0,2 ccm pro 20 g Maus)		17
Marfanil dazu 0,3 ccm Serum s c (wie oben dosiert)		
0,6 % per os	20	16
6 % per os	20	18
		34

Sehr überzeugend und eindrucksvoll ist die Wirkung des Marfanil auch bei pararauschbrandinfizierten Ratten

Ratten i m. mit 1 ccm einer 18stündigen Pararauschbrandkultur (1 5 verdünnt) infiziert.
Behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	0	0
Marfanil pro 100 g Körpergewicht 10 % 1,0 ccm per os	10	10	8
Marfanil pro 100 g Körpergewicht 10 % 3,0 ccm per os	10	10	10
Gasödemserum höchstwertig (Behring)			
0,2 ccm s c	10	1	0
0,5 ccm s c	10	1	0
Gasödemserum höchstwertig (Behring)			
0,2 ccm i v	10	10	9
0,5 ccm i v	10	10	10

Dieser Versuch zeigt außer der guten Marfanilwirkung auch die überzeugende Wirkung des heute höchstwertigsten Gasödemserums

Pararauschbrandversuch vom 2. VIII. 1939

Mäuse infiziert mit 16stündiger Anaerobierkultur auf Leberbouillon 1 : 100 mit 5% Mucinlösung verdünnt, 0,3 ccm intramuskulär

	Anzahl der Tiere	Dosis ccm	22 Stunden nach der Infektion	Es bleiben gesund
Kontrollen	20		19 tot 1 schwer krank	0
Marfanil 0,4% u. 4% s. c. 2mal behandelt 0,4% s. c. a) 1. Behandlung 1 Stunde nach der Infektion b) 2. Behandlung 8 Stunden nach der Infektion	2 2 2 2 2 } 10	0,1 0,2 0,3 0,5 1,0	2 + 2 + 2 + 0 0 } 6 tot	1
4% s. c.	2 2 2 2 2 } 10	0,1 0,2 0,3 0,5 1,0	0 tot	7
4% per os	20	Dosierung wie oben	0 tot	15
Gasödemserum polyvalent je 2 Tiere s. c. (wie oben 2mal behandelt) 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0 s. c.	10		8 tot	1
Prontalbin (in denselben Dosen wie Marfanil) per os	20		17 tot	0
Uliron 1% und 10% per os	20		8 tot	1
Uliron C 1% und 10% per os	20		9 tot	0

In einem solchen Versuch waren von 20 pararauschbrandinfizierten Kontrollen *sämtliche 24 Stunden nach der Infektion tot*. Die 10 mit Marfanil per os behandelten Tiere überlebten hingegen alle, ebenso die mit Marfanil per os und zusätzlich mit polyvalentem Serum subkutan behandelten Tiere. Von 10 nur mit Serum behandelten Tieren waren aber 24 Stunden nach der Infektion nur noch 2 am Leben.

Aus allen unseren Versuchen ersahen wir eindeutig die überlegene Wirkung des Marfanil gegenüber dem Serum, wenn Marfanil per os und das Serum subkutan verabreicht wurden. Die Wirkung des Marfanil ist meistens so gut, daß sie durch eine zusätzliche Serumbehandlung *kaum oder gar nicht zu verbessern ist*. Steigern läßt sich die Wirkung von Prontalbin und den Uliron-Präparaten, die Kombination dieser Substanzen mit Serum ergibt wesentlich bessere Erfolge als das polyvalente Gasödemserum allein.

von 0,5 g pro kg Körpergewicht tödlich besonders fiel uns dies im Frühjahr auf wenn die Ernährung der Tiere mit alten Rüben schwierig wird Aus den angegebenen Gründen halte ich Meerschweinchen für therapeutische Versuche mit Sulfonamiden nicht für gut geeignet Die vertragenen Dosen liegen jedoch noch weit über denen die für eine Behandlung des Menschen in Frage kommen dürften Schoop hat die Marfanilwirkung bei pararauschbrandinfizierten Meerschweinchen bestätigt und auch bei Füchsen festgestellt Die Kombination von Marfanil mit polyvalentem Gasödemserum brachte eine Lebensrettung der Tiere bis zu 50% ein Erfolg der den mit Chemotherapie resp Serumtherapie allein erreichbaren übertraf Nach Untersuchungen von Stolz ist die Drei Tage Stoß Therapie[1] auf Grund der von ihm erhobenen Befunde bei der Marfanil Behandlung von Gasödeminfektionen bei Meerschweinchen Füchsen Schafen und Ziegen als die Therapie der Wahl anzusehen die Eintag Behandlung erwies sich als unzulänglich

Auch bei Kaninchen die mit Pararauschbrand infiziert worden waren konnten wir die gute Wirkung des Marfanil erhärten

Im folgenden Versuch wurde beispielsweise so vorgegangen daß in eine 18stündige Pararauschbrandkultur Uniformstückchen von 1 qcm eingelegt und dann in Rückenmuskulaturwunden von Kaninchen eingebracht wurden Während die Kontrollen unbehandelt blieben wurde bei einem Teil der Tiere nach der Infektion 1 g Prontalbin/Marfanil Puder 9 1 in die Muskelwunde eingestreut und außerdem den Tieren noch 1 g Marfanil per os verabreicht Einige Tiere erhielten zusätzlich sofort resp 3 Stunden oder 6 Stunden nach der Infektion noch 1 ccm polyvalentes Gasödemserum intravenös

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 3 Wochen nach d Inf
1 Kontrollen	4	2	1
2. Prontalbin/Marfanil lokal + Marfanil per os	6	6	5!
3 Serum i v sofort nach der Infektion	2	2	2!
4 Prontalbin/Marfanil lokal und Marfanil per os + Serum sofort	2	2	2!
5 Serum 3 Stunden nach der Infektion	2	2	0
6 Prontalbin/Marfanil lokal und Marfanil per os + Serum 3 Stunden nach der Infektion	2	2	0!
7 Serum 6 Stunden nach der Infektion	2	2	0
8 Prontalbin/Marfanil lokal und Marfanil per os + Serum 6 Stunden nach der Infektion	2	2	2!

Wir haben auch versucht, die Wirkung des Marfanil an der pararauschbrandinfizierten Maus *histologisch nachzuweisen* Wir gingen dabei so vor, daß wir 1 ccm einer 24stündigen Pararauschbrandkultur mit 24 ccm frischem defibriniertem Kaninchenblut verdünnten und dies nun mit 25 ccm Agar, der auf 45—50° C abgekühlt war vermischten

bei intravenöser Gabe, subkutan verabreicht bleibt aber auch dieses höchstwertigste Serum hinter der Marfanilwirkung zurück.

An der Maus sind ganz exakte, immer reproduzierbare therapeutische Auswirkungen eines Heilmittels bei Anaerobierinfektionen nur bei Pararauschbrandinfektionen möglich. Daß von 10 Versuchen nur 3 auswertbar sind, wie Feldt angibt, haben wir niemals beobachtet. Auf der Unsicherheit der Versuchsanordnung von Feldt beruhen wahrscheinlich auch die von uns abweichenden Versuchsergebnisse. Die von Feldt in vitro auch gegenüber anderen Gasödemkeimen beobachtete überlegene Wirkung des p-Aminobenzolsulfonamidoäthylthiodiazol und Sulfapyrimidin ist allerdings unerklärlich, seine Versuchsergebnisse stehen in einem nicht deutbaren Gegensatz zu den von Zeißler und mir erhobenen Befunden, die so weitgehend übereinstimmen, daß eine nochmalige Nachprüfung nicht erforderlich erscheint. In zahllosen immer wieder reproduzierten Versuchen war Marfanil bei allen Gasödemkeimen dem Sulfapyrimidin (Debenal, Pyrimal) sowohl im Tierblut wie auch im Menschenblut ganz klar überlegen (vgl. Tabellen Kap. VIII).

In der Auffassung, daß die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide in diesen in vitro Versuchen weitgehende Schlüsse auf ihre Anwendbarkeit als Streupuder bei infizierten Wunden zuläßt, stimmen Zeißler und ich mit Feldt überein, wir glauben aber, daß die von uns auf Blutplatten nach der Methode von Zeißler erfolgte Züchtung der Anaerobier wesentlich genauere und richtigere Auswertungen gestattet als die von Feldt durchgeführte Verwendung flüssiger Kulturen. Bis jetzt haben sich bei allen Prüfungen der bakteriostatischen Wirkung von Sulfonamiden die Plattenmethoden den Prüfungen in flüssigen Nährboden als überlegen erwiesen, abgesehen von der Verwendung rein synthetischer Nährboden zur Beantwortung bestimmter Fragestellungen. Auf jeden Fall gestattet die Auswertung der Hemmungswirkung der Sulfonamide in optimalen Serum- oder Blutnährböden wesentlich weitgehendere Schlußfolgerungen auf die therapeutische Verwendbarkeit der Substanzen als etwa die Auswertung von Bouillon- resp. Tarozzibouillon-Kulturen.

Auch bei pararauschbrandinfizierten Meerschweinchen erwies sich Marfanil als wirksam. Während z. B. in einem Versuch sämtliche nichtbehandelten Meerschweinchen, die 0,5 ccm einer 1 : 25 verdünnten Pararauschbrandkultur intramuskulär erhalten hatten, innerhalb 48 Stunden eingingen, überlebten die in gleicher Weise infizierten Tiere, die 1/2 Stunde, 24 und 48 Stunden nach der Infektion 10 ccm einer 5%igen Marfanillösung pro Kilogramm Körpergewicht per os erhalten *hatten*.

Kleinere Dosen sind bisweilen sogar noch besser wirksam als hohe. Meerschweinchen scheinen gegen Marfanil besonders empfindlich zu sein, wie auch gegenüber anderen Sulfonamiden, z. B. Prontalbin. Dosen von über 1 g pro kg Körpergewicht werden meistens nicht vertragen, bisweilen wirken schon Dosen

Hatte man zur Kennzeichnung des Stichkanals Tusche mitinjiziert, so zeigte sich bisweilen bei den mit Marfanil behandelten Tieren eine besonders auffällige Tuschespeicherung im Bereich des Stichkanals ein Beweis für die Mitwirkung histiozytärer Zellen bei dem Heilungsprozeß Wurde mit weniger wirksamen Substanzen behandelt als mit Marfanil z B mit Prontalbin so wurde der auch bei diesen Tieren sich anfänglich bildende Leukozytenwall von den Bazillen durchbrochen und es kam doch noch zu einer fortschreitenden Infektion Bei den erfolgreich behandelten Tieren setzte nach 3—4 Tagen eine Granulationsgewebsbildung im Stichkanal ein nach einigen weiteren Tagen waren außer einigen tuschegespeicherten Zellen meist keine Bazillen mehr nachweisbar

Überstehen hin und wieder vereinzelt Kontrollen die Infektion so ist der Heilungsablauf im wesentlichen derselbe wie bei den erfolgreich behandelten Tieren In anderen Fällen findet man bisweilen noch lange Zeit nach der Infektion in abgekapselten Abszessen Bazillen auch bei serumbehandelten Tieren findet man manchmal das selbe Bild

Auch beim Menschen könnten ähnliche Verhältnisse vorliegen Die Beobachtung erscheint mir von Bedeutung weil von solchen Herden aus bei später noch notwendig werdenden Operationen unter Umständen eine neue Infektion ausgehen könnte In solchen Fällen wird man zur Sicherung zweckmäßig kurz vor und einige Zeit nach dem operativen Eingriff noch einmal Marfanil, evtl in Kombination mit polyvalentem Gasödemserum, verabreichen

Im Pararauschbrand Versuch vom 7 IX 39 wurden 2 ccm einer 16stündigen Pararauschbrand Kultur mit 48 ccm Agar von 45° C gemischt, dazu wurden 30 Tropfen Tusche gesetzt um den Stichkanal zu kennzeichnen Die Tiere erhielten 0,3 ccm des infizierten Agars intramuskulär in den rechten Hinterschenkel injiziert

Die Tiere wurden 1 7 und 25 Stunden nach der Infektion behandelt, und zwar vergleichend mit Prontalbin Neo Uliron Uliron C Marfanil und polyvalentem Gasödemserum Von P A und Marfanil erhielten die Tiere 1 ccm einer 4%igen wäßrigen Suspension resp Lösung per os von Neo Uliron und Uliron C 1 ccm einer 10%igen wäßrigen Suspension per os von dem unverdünnten Serum wurden 0 5 ccm subkutan verabreicht.

Überlegene Wirkung erwies auch in diesem Versuch das Marfanil Während Prontalbin und die Uliron Präparate trotz teilweise höherer Dosierung nur eine Verzögerung der Infektion ergaben wurden allein die mit Marfanil per os behandelten Tiere geheilt In diesem Versuch war die Anzahl der injizierten Keime geringer als in den vorhergehenden Versuchen daher war die zelluläre Reaktion bei den mit Marfanil behandelten Tieren 24 Stunden nach der Infektion auch nur gering

Die Marfanil Wirkung entspricht mindestens der eines hochwertigen monovalenten Serums gegen Pararauschbrand das in 1 Kubikzentimeter 1000 Behring Einheiten resp 333 I E enthält In höheren aber noch gut verträglichen Konzentrationen ist Marfanil auch diesem Serum meist noch deutlich überlegen wenn man das Serum s c in Dosen verabreicht die noch keine Krämpfe erzeugen Wie der folgende Versuch zeigt entspricht einer gut verträglichen Serumdosis

Davon erhielten Mäuse 0,3 ccm in die Schenkelmuskulatur injiziert, die Muskulatur wurde zu verschiedenen Zeiten nach der Infektion bei behandelten und unbehandelten Tieren in Formol fixiert und histologisch untersucht. Die erste Behandlung erfolgte 1 Stunde nach der Infektion, indem die Tiere pro 20 g 1,0 ccm 4%ige Marfanillösung per os erhielten, eine weitere gleichartige Behandlung erhielten die Tiere 7 Stunden und 23 Stunden nach der Infektion. 4 Stunden nach der Infektion fand sich im Bereich des Stichkanals und in der Umgebung ein Ödem, am Rande des Stichkanals einige Leukozyten. Bei einigen nichtbehandelten Kontrolltieren sind schon zu dieser Zeit Keime durch den Leukozytenwall in das zellarme Ödem zwischen den angrenzenden Muskelfasern vorgedrungen. 8 Stunden nach der Infektion hat sich bei den nichtbehandelten Kontrolltieren schon ein gewaltiges Ödem entwickelt, in dessen Bereich zwischen nekrotischen Muskelfasern zahlreiche Keime liegen, nur noch wenige Leukozyten. Bei den Marfanil behandelten Mäusen fanden wir 4 und 8 Stunden nach der Infektion weder nekrotische Muskelfasern noch Keime in der Umgebung des Stichkanals. 24 Stunden nach der Infektion haben sich bei den Kontrollen das Ödem und die Nekrose der Muskelfasern noch weiter entwickelt, überall massenhaft Keime, fast keine Leukozyten mehr.

Bei einigen mit Marfanil behandelten Tieren findet man zu dieser Zeit in der Umgebung des Stichkanals einige Keime und einzelne nekrotische Muskelfasern, jedoch ist die Ausbildung des Prozesses unvergleichlich geringer als bei den Kontrollen. Bei anderen Marfanil behandelten Tieren fanden sich zwischen den Muskelfasern überhaupt keine Bazillen mehr, vielleicht Bazillentrümmer.

Auch bei den im Vergleich zu Marfanil mit Prontalbin oder Uliron C behandelten Tieren ist eine Hemmung des Fortschreitens der Infektion vorhanden, vor allem eine bessere Abriegelung des Stichkanals durch einen Leukozytenwall. Während aber in diesem Versuch von den mit Prontalbin und Uliron C behandelten Tieren 24 und 48 Stunden nach der Infektion kein Tier mehr lebte, waren fast alle mit Marfanil behandelten Tiere noch am Leben. 72 Stunden nach der Infektion fanden sich bei den mit Marfanil behandelten Tieren zwischen nur vereinzelten nekrotischen Muskelfasern nur spärlich Bazillen und Bazillentrümmer. Bei den mit Marfanil erfolgreich behandelten Tieren, die 9 Tage nach der Infektion untersucht wurden, fanden sich keine Bazillen, in den Stichkanal waren Leukozyten eingewandert, in der Umgebung des Stichkanals ein Granulationsgewebswall und nur gut erhaltene Muskulatur.

In anderen Versuchen fanden wir bei der mit Pararauschbrand intramuskulär infizierten Maus schon wenige Stunden nach der Infektion noch reichlicher nekrotische Muskelfasern im Bereich des bazillenhaltigen Ödems, besonders dann, wenn wir frische anaerobe Leberbouillonkulturen ohne Zusatz von Agar verwendeten. Bei den mit Marfanil behandelten Mäusen war auch in diesen Versuchen 8 und 24 Stunden nach der Infektion keine Nekrose der Muskelfasern zu beobachten, um den Stichkanal herum fand sich meist eine mehr oder weniger starke leukozytäre Infiltration und eine Phagozytose der Bazillen.

Hatte man zur Kennzeichnung des Stichkanals Tusche mitinjiziert, so zeigte sich bisweilen bei den mit Marfanil behandelten Tieren eine besonders auffällige Tuschespeicherung im Bereich des Stichkanals ein Beweis fur die Mitwirkung histiozytärer Zellen bei dem Heilungsprozeß Wurde mit weniger wirksamen Substanzen behandelt als mit Marfanil z B mit Prontalbin so wurde der auch bei diesen Tieren sich anfänglich bildende Leukozytenwall von den Bazillen durchbrochen und es kam doch noch zu einer fortschreitenden Infektion Bei den erfolgreich behandelten Tieren setzte nach 3—4 Tagen eine Granulationsgewebsbildung im Stichkanal ein nach einigen weiteren Tagen waren außer einigen tu chege peicherten Zellen meist keine Bazillen mehr nachweisbar

Überstehen hin und wieder vereinzelt Kontrollen die Infektion so ist der Heilungsablauf im wesentlichen derselbe wie bei den erfolgreich behandelten Tieren In anderen Fällen findet man bisweilen noch lange Zeit nach der Infektion in abgekapselten Abszessen Bazillen auch bei serumbehandelten Tieren findet man manchmal dasselbe Bild

Auch beim Menschen konnten ähnliche Verhaltnisse vorliegen Die Beobachtung erscheint mir von Bedeutung, weil von solchen Herden aus bei später noch notwendig werdenden Operationen unter Umständen eine neue Infektion ausgehen könnte In solchen Fallen wird man zur Sicherung zweckmaßig kurz vor und einige Zeit nach dem operativen Eingriff noch einmal Marfanil evtl in Kombination mit polyvalentem Gasödemserum verabreichen

Im Pararauschbrand Versuch vom 7 IX 39 wurden 2 ccm einer 15stündigen Pararauschbrand Kultur mit 48 ccm Agar von 45° C gemischt dazu wurden 30 Tropfen Tusche gesetzt um den Stichkanal zu kennzeichnen Die Tiere erhielten 0 3 ccm des infizierten Agars intramuskulär in den rechten Hinterschenkel injiziert

Die Tiere wurden 1 7 und 23 Stunden nach der Infektion behandelt und zwar vergleichend mit Prontalbin Neo Uliron Uliron C Marfanil und polyvalentem Gasödemserum Von P A und Marfanil erhielten die Tiere 1 ccm einer 4%igen wäßrigen Suspension resp Lösung per os von Neo Uliron und Uliron C 1 ccm einer 10%igen wäßrigen Suspension per os von dem unverdünnten Serum wurden 0 5 ccm subkutan verabreicht.

Überlegene Wirkung erwies auch in diesem Versuch das Marfanil Während Prontalbin und die Uliron Praparate trotz teilweise höherer Dosierung nur eine Verzogerung der Infektion ergaben wurden allein die mit Marfanil per os behandelten Tiere geheilt In diesem Versuch war die Anzahl der injizierten Keime geringer als in den vorhergehenden Versuchen daher war die zelluläre Reaktion bei den mit Marfanil behandelten Tieren 24 Stunden nach der Infektion auch nur gering

Die Marfanil Wirkung entspricht mindestens der eines hochwertigen monovalenten Serums gegen Pararauschbrand das in 1 Kubikzentimeter 1000 Behring Einheiten resp 333 I E enthält In höheren, aber noch gut vertraglichen Konzentrationen ist Marfanil auch diesem Serum meist noch deutlich überlegen wenn man das Serum s c in Dosen verabreicht die noch keine Krämpfe erzeugen Wie der folgende Versuch zeigt, entspricht einer gut vertraglichen Serumdosis

	24 Stunden nach der Infektion	Endgültig
von 12 Kontrollmäusen	1	0
„ 12 mit Marfanil behandelten Mäusen		
6 %, 0 2 ccm pro 20 g per os	4	2
0 5 „ „ 20 g „	4 } 12	2 } 8
1 0 „ „ 20 g	4	4

In einem weiteren Versuch überlebten endgültig

von 12 nichtbehandelten Kontrollmäusen	0
von je 4 Mäusen die Marfanil 6 % 0 2 ccm pro 20 g erhielten	3
„ 4 „ 6 % 0 5 20 g	3 } 10
„ 4 „ „ 6 % 1 0 „ 20 g „	4

Auch bei der experimentellen Fraenkel Infektion erwies sich wie bei der experimentellen Pararauschbrandinfektion Marfanil dem Prontalbin, Uliron C, Sulfapyridin und anderen geprüften Sulfonamidverbindungen als eindeutig überlegen

Fraenkel Versuch vom 18 I 1940

		Anzahl der Tiere	Dosis pro 20 g Maus	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen		20		1	0
Polyvalentes Gasodemserum		10	0,5 ccm per os	10	10
Marfanil	0 6 % per os	10	1 0	2	1
	6 % „	10	1 0 „	10	8
Sulfapyridin	0 6 %	10	1 0	1	0
	6 % „	10	1 0	4	0
Prontalbin	0 6 % „ „	10	1 0	[illegible]	0
	6 % „	10	1 0 „	[illegible]	0
Uliron C	0 6 % „	10	1 0	1	0
	6 % „	10	1 0 „	0	0

Erfolge bei experimentellen Fraenkel Gasbrandbazillen Infektionen mit verschiedenen Sulfonamiden hat auch Rieder beschrieben Einer mit Pararauschbrand und Fraenkelschen Gasbrandbazillen infizierten Ziege gab Stolz insgesamt 510 ccm Marfanil 5% innerhalb von 4 Tagen Am Abend des 2 Tages war das Tier fast moribund am 3 Tage trat erhebliche und anhaltende Besserung ein

Durch zusätzliche Gaben von monovalentem Fraenkel Serum ließ sich die Wirkung der Sulfonamidgaben meist deutlich verbessern

Entsprechende Versuche wurden wiederholt, indem bei sehr schweren Fraenkel Infektionen nicht nur das monovalente Fraenkel Serum verabreicht

von 0,2 ccm etwa 1 ccm einer 0,6%igen Marfanillösung Marfanil 6% per os in Dosen von 0,2—1 ccm pro 20 g Maus verabreicht, war dem Serum deutlich überlegen

Pararauschbrandkultur,
1 400 0 3 ccm intramukulär, 1 mal behandelt, 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	0	0
Pararauschbrandserum monovalent s c	12	4	2
Marfanil 0 6% per os	12	4	2
Marfanil 6% per os	12	11	10[1]

Gasbrand Fraenkel Versuch vom 20 VII 1939
Stark gasbildende anaerobe 3stündige Kultur in Leberbouillon 1 50 verdünnt mit 5%iger Mucinlösung 0 3 ccm intramuskulär ins Hinterbein
3 mal behandelt, 1 Stunde 5¹/ und 22 Stunden nach der Infektion

		Anzahl der Tiere	Es überleben am 27 VII 39	%
Kontrollen		20	6	= 33
Gasodemserum monovalent ID s c		10	9	= 90
Marfanil	0 4% per os	10	8	= 85
	4%	10	9	
Marfanil	0 4% „	10	8	= 85
	4%	10	9	
Marfanil	0 4% s c	10	6	= 70
	4% „	10	8	
Prontalbin	0 4% per os	10	5	= 25
	4%	10	0	
	1% „ „	10	1	= 10
	10% „ „	10	1	

Bei Infektionen mit dem *Fraenkelschen Gasbazillus* erweist sich Marfanil meist nicht ganz so wirksam wie das monovalente Fraenkel Gasödemserum I D der Behring Werke, immerhin konnten zuweilen doch so günstige Ergebnisse wie sie der vorstehende Versuch zeigt, erzielt werden

[1] *Von der 0 4%igen und ebenso von der 4%igen Lösung erhielten je 2 Tiere* 0 1 0,2 0 3 0,5 1 0 ccm pro 20 g Körpergewicht.

In 6%iger wäßriger Suspension wirkte Marfanil auch bei den Fraenkel Infektionen meistens deutlich besser als in geringeren Konzentrationen. So überlebten z B in einem Versuch

höheren Do en auch diese Mischinfektion gunstig beeinflußte, noch besser wirksam waren Mischungen von Marfanil und gut strepto kokkenwirksamen Sulfonamidverbindungen

Fraenkel Kultur 1 200 gemischt mit Streptokokkenkultur W 1 100
05 ccm des Gemisches intramuskulär behandelt etwa 1½ Stunden nach der Infektion

			Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion
Kontrollen			16	0
Marfanil	4% 05 ccm		4	1
	10		4	4
Casödemserum monovalent ID	0,3	s c	4	0
Prontalbin + Marfanil aa 4%	05	per os	4	3
	10		4	4
Neo Uliron + Marfanil aa 4 /	05		4	4
	10		4	4

Bei der *Novy Infektion* der Maus ist die Wirkung des Marfanil am geringsten Hier ist auch das histologische Bild der Infektion anders als bei der Pararauschbrand und Fraenkel Infektion Bei der Novy Infektion zerfallen die Muskelfasern öft schon, ehe man eine Vermehrung der injizierten Bazillen sieht Die Muskelfasern zeigen nicht selten einen Zerfall durch eigenartige Querspaltung Zu der Schädigung der Muskelfasern genugt offenbar oft schon das Freiwerden von Giften aus den injizierten Bazillen Die histologischen Beobachtungen sprechen fur eine besonders hohe Giftbildung bei dieser Infektion Das polyvalente Gasödemserum wirkt bei der Novy Infektion

		Anzahl der Tiere	(Summe)	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es leben 72 Std nach d Infektion	Es bleiben am Leben	(Summe)
Kontrollen		20		5	1	0	
Marfanil	06 % s c	10	40	4	3		6
	06 % per os	10		5	0	0	
	6 % s c	10		4	1	1	
	6 % per os	10		7	3	3	
Polyvalentes Gasodemserum 02 ccm s c		10		9	8	6	
Marfanil per os 06 % + Serum 02 ccm s c		10	20	10	10	10	17
Marfanil 6 [illegible] per os + Serum 0[illegible] ccm s c		10		8	7	7	

wurde sondern auch das polyvalente Serum sowohl allein als auch in Kombinationen mit den chemotherapeutischen Substanzen. Auch hier zeigte sich daß die besten Resultate durch Kombination von Marfanil und der subkutanen Darreichung von polyvalentem Gasödemserum erreicht werden

	Anzahl der Tiere	Es überleben 24 Stunden nach der Infektion
Kontrollen	10	2
Marfanil per os	10	10
Marfanil per os + polyvalentes Serum s c	10	10
Marfanil per os + monovalentes Serum s c	10	10
Monovalentes Serum ID	10	10
Polyvalentes Gasodemserum	10	9

Endgultig geheilt wurden in diesem Versuch aber weder die mit Marfanil noch die mit dem Serum behandelten Mause, sondern nur diejenigen, die Marfanil per os und zusatzlich subkutan Serum, und zwar entweder das monovalente oder polyvalente Serum erhalten hatten

An Fraenkel Bazillen aus gasodeminfizierten Mausen, die mit Marfanil behandelt worden waren sahen wir zuweilen die auffalligsten Degenerationserscheinungen Die Lange der Bazillen hatte um ein mehrfaches zugenommen die Bazillen waren ungleich dick an den Enden zuweilen spitz der Bazillenleib eingeschnurt, Kornchen und Vakuolen enthaltend

Stephenson und Ross fanden, daß P A und S P Mäuse gegen eine geringe Zahl todlicher Dosen des Bacillus perfringens (Fraenkel) schützen konnten Gerettet wurden nur Tiere mit nicht zu starker Infektion Das Serum war besser wirksam Die besten Erfolge ergab auch in diesen Versuchen die Kombination der chemotherapeutischen mit der Serumbehandlung Legroux gab bei Kaninchen, denen der zerstörte Adduktormuskel des Oberschenkels mit Fraenkel Keimen infiziert worden war P A lokal Namentlich nach mehrmaliger Lokalbehandlung durch Aufstreuen des Pulvers war ein deutlicher therapeutischer Effekt nachweisbar

Longacre und Honold stellten bei Meerschweinchen, die mit Fraenkel Bazillen infiziert waren eine Verzogerung des Infektionsablaufs durch Verabreichung von Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol fest

Da möglicherweise nicht selten Gasbrandinfektionen kombiniert mit anderen Wundinfektionen auftreten verwendeten wir auch Mischkulturen von Gasbranderregern und hamolytischen Streptokokken und fuhrten dann bei diesen Mischinfektionen chemotherapeutische Behandlungen durch Es zeigte sich dabei daß Marfanil allein in

Muskelwunden bei Kaninchen infiziert mit 18stündiger Kultur des Novy Stammes Zeißler P_1

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion
1 Kontrollen	10	0	0
2 Serum 1 ccm pro kg i v sofort nach der Infektion	10	10	10
3 Serum 1 ccm pro kg i v 3 Stunden nach der Infektion	10	8	0
4 Marfanil 1 g pro kg per os + Serum 1 ccm i v sofort	10	10	10
5 Marfanil 1 g pro kg per os sofort + Serum 3 Stunden nach der Infektion	10	10	9

suchungen mit Erdinfektionen von Wunden, bei denen eine nähere Bestimmung der in den Erdproben vorhandenen Keime nicht stattgefunden hat, an, daß es unter den natürlichen Bedingungen des Friedrichschen Versuches unzweifelhaft gelingt eine prophylaktische Wirkung gegen die Gasbrandinfektion zu erzielen Nach den Ergebnissen von Schreus bei dieser Versuchsanordnung war das 4 Amino 4 ureidodiphenylsulfon besonders wirksam Es zeigte sich daß die Exzision von mit Gartenerde verschmutzten Wunden in über 80% Heilung bringt, wenn sie bis zur 6 Stunde nach der Verletzung erfolgte Lag die Verletzung 8 oder 9 Stunden zurück so ist der Heilerfolg mit 36 bzw weniger als 30% angegeben Bei späterer alleiniger chirurgischer Behandlung starben durchweg alle Tiere an Gasödem Wenn auch über die 6-Stunden Grenze hinaus noch gute Effekte zu erzielen sind so kann das nach Schreus nur seinen Grund in der geringen Infektiosität der Erde haben, die in Düsseldorf geprüften Erdproben zeigten im Verlauf eines halben Jahres keine wesentlichen Schwankungen an Tetanus und Gasödemerregern

In späteren Versuchen berichteten Schreus und Schummer über die Prüfung weiterer Sulfonamide bei der gleichen Versuchsanordnung, u a einiger Paraaminobenzolsulfonamido Thiodiazole von denen V K 57 als besonders wirkungsvoll bezeichnet wird Es ist ohne Zweifel daß alle diese Sulfonamide eine gewisse Wirkung gegenüber Gasödemkeimen entfalten und daß es in der Praxis viel besser wäre, wenigstens eine dieser Verbindungen anzuwenden als keine Aber gegen die von Schreus gewählte Versuchsanordnung mit einer unkontrollierten Bakterienflora waren ernstliche Bedenken geltend zu machen solange man die Wirksamkeit der Sulfonamide nicht für jeden einzelnen der für den Menschen wichtigen Gasödem

gut, in mehrfachen Versuchen wurde die Wirkung des Serums noch deutlich übertroffen durch Kombination von Marfanil per os und polyvalentem Gasodemserum subkutan

So zeigte sich beispielsweise bei Mäusen, die mit 0,3 ccm einer 3stündigen Leberbouillonkultur des Novy Stammes Zeißler P_1 infiziert worden waren, das vorstehende Ergebnis (S 39 unten)

In einem Versuch an Kaninchen, bei denen in eine Muskelwunde ein mit Novy Bazillen gleichmäßig infiziertes Tuchstückchen von 1 qcm eingelegt worden war, zeigte sich folgendes Ergebnis

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 48 Std nach d Infektion	Es werd endgültig geheilt
Kontrollen	4	1	0	0
Prontalbin/Marfanil 9 1 lokal + Marfanil 1 g pro kg per os	6	5	1	0
Polyvalentes Gasodemserum 1 ccm pro kg i v	2	2	2	0
Prontalbin/Marfanil 9 1 lokal + Marfanil 1 g pro kg per os + Polyval Gasödemserum	2	2	2	2

Marfanil resp Gasodemserum allein verlängerten zwar das Leben der Tiere heilten sie aber nicht endgültig In diesem Versuch überlebten nur diejenigen Tiere, die gleichzeitig Marfanil und Serum erhielten

In anderen Versuchen ergab sich, daß das Gasodemserum zwar noch imstande war das Leben der Tiere zu retten, wenn es sofort im Anschluß an die Infektion in großen Dosen — 1 ccm pro kg intravenös — verabreicht wurde 3 Stunden nach der Infektion angewendet war jedoch die intravenöse Gabe selbst so hoher Serumdosen bei den meisten Tieren schon ohne Erfolg während das Serum auch 3 Stunden nach der Infektion noch Heilerfolge ergab, wenn die Tiere sofort im Anschluß an die Infektion lokal mit dem Pulver Prontalbin/Marfanil 9 1 behandelt worden waren und außerdem noch per os Marfanil erhalten hatten Ein solches Vorgehen kann in der Praxis von Wert sein, da die Marfanilanwendung sofort nach der Verletzung immer in einfachster Weise möglich ist, hingegen nicht eine intravenöse Infusion großer Serummengen

Gegenüber Novy Infektionen sind mir keine experimentellen Befunde aus der Literatur bekannt, nur mit Marfanil (= Mesudin) ist auch von **Schoop** und **Stolz** eine geringe Wirkung beschrieben worden **Schreus** gibt als das Ergebnis seiner experimentellen Unter

binierte Darreichung von Marfanil in ausreichenden Dosen lokal oder per os angewendet, mit der intravenösen Darreichung des höchst wertigsten polyvalenten Gasödemserums absolute Notwendigkeit Marfanil ist bei der Pararauschbrandinfektion der subkutanen Verabreichung polyvalenten Gasödemserums eindeutig überlegen gegenüber der Fraenkel Infektion kann man mit Marfanil allein meist nicht den elben guten Erfolg erzielen wie mit dem monovalenten Gasödemserum Hingegen gibt Marfanil kombiniert mit monovalentem oder polyvalentem Serum bessere Ergebnisse als Serum allein Da nur selten Gelegenheit sein dürfte das spezifische monovalente Serum zu verabreichen, da ja häufig Mischinfektionen mit mehreren Gasbranderregern vorliegen und eine genügend rasche bakteriologische Diagnose niemals zu stellen ist dürfte die Kombination von Marfanil + polyvalentem Serum stets zweckmäßiger sein als die Verabreichung nur eines monovalenten Serums Gegenüber dem Novy Bazillus und Bacillus histolyticus wirkt schon das polyvalente Serum gut, besser als Marfanil oral Durch eine Kombination von Marfanil + polyvalentem Serum wäre also auf jeden Fall eine gute Wirkung gegenüber den vier wichtigsten Gasbranderregern zu erreichen 1 dem Fränkel Welch Bazillus 2 dem Pararauschbrandbazillus 3 dem Novy Bazillus, 4 dem Bacillus histolyticus

Marfanil entfaltete in Plattenkulturen, die mit die en Erregern beimpft waren eine deutliche Hemmungswirkung hat al o andere Angriffspunkte als das antitoxische Serum aus diesem Grunde ist eine wertvolle Ergänzung der Gasbrand Therapie durch Marfanil zu erwarten

Auch intraperitoneale Infektionen mit Gasbrandbazillen haben wir durchgeführt um das Schicksal der Bazillen im Bauchexsudat der infizierten Tiere zu verfolgen Dabei ergab sich bei allen Gasbrandkeimen die bemerkenswerte Tatsache daß einzelne der Bazillen auch bei nichtbehandelten Tieren phagozytiert werden und es zu einer Abnahme der freien Bazillen im Bauchexsudat kommt aber trotz der anfänglichen Phagozytose erliegen die Tiere der Infektion[1] Anders bei den mit Marfanil behandelten Tieren hier treten Degenerationsformen der injizierten Bazillen auf und diese werden nunmehr phagozytiert und restlos verdaut

Außerdem ließ sich im Experiment zeigen, daß Prontalbin Ultron (und besonders Marfanil in gasbrandinfizierte Wunden eingebracht auch einen *lokalen Heilungserfolg* bedingen können Gut bewährten

[1] Bei intraperitonealen Infektionen müssen allerdings sehr viel mehr Bazillen als bei intramuskulärer Infektion verwendet werden damit die Tiere erkranken ein Zeichen für die bessere zelluläre Abwehrreaktion in der Bauchhöhle

keime exakt nachgewiesen hatte. Viele dieser Keime, die in gedüngter Gartenerde vorkommen, spielen für den Menschen gar keine Rolle, sind aber unter Umständen für den Ablauf der Infektion beim Versuchstier *nicht bedeutungslos*. *Bei der Bekämpfung der Wundinfektion* des Menschen haben wir es in allererster Linie mit den Streptokokken, Staphylokokken und Gasödemkeimen zu tun. Der Einwand, daß bei der Infektion mit reinen Gasödemstämmen nicht wie bei natürlichen Infektionen auch Sporen in die Wunden eingebracht wurden, hat keine Geltung, Pararauschbrandinfektionen durch Kulturen mit und ohne Sporen werden beispielsweise von Marfanil in *gleich günstiger Weise beeinflußt, denn die Sporen keimen im infizierten* Tier ja nach kurzer Zeit aus und werden so dem Angriff des Marfanil zugänglich, oft schon, ehe sie voll zur Entwicklung oder gar Vermehrung kommen.

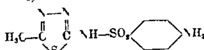
In eigenen Versuchen mit reinen Gasödemstämmen, z. B. Infektionen mit Pararauschbrandbazillen, fanden wir das 4-Amino-4'-ureidodiphenylsulfon, VK 53[1] und VK 57[1] und andere Sulfonverbindungen erheblich *weniger wirksam als Marfanil*.

Long hat berichtet, daß Sulfadiazine (2-Sulfanilamidopyrimidin) bei experimentellen Infektionen mit dem Fraenkel-Bazillus dem S. P. und Sulfathiazol überlegen ist, dem Marfanil ist es nach unseren Untersuchungen unterlegen.

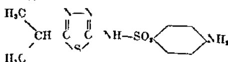
Auch bei der Infektion mit dem *Bacillus histolyticus* ist sowohl am infizierten Tier als auch mit der Blutplattenmethode eine Wirkung mit Marfanil und *mit Uliron C nachweisbar*. Es gelang z. B., *Meerschweinchen*, die intramuskulär mit Bacillus histolyticus infiziert und 1, 7 und 25 Stunden nach der Infektion per os mit Marfanil behandelt waren, wesentlich länger als die Kontrollen am Leben zu erhalten und zum Teil sogar zu heilen.

Zusammenfassend gewann ich aus unseren experimentellen Untersuchungen über die Chemotherapie der Anaerobierinfektionen die *Überzeugung, daß therapeutisch mit Marfanil beachtliche praktische* Erfolge zu erzielen sein mußten, was die Praxis inzwischen bestätigt hat. Insbesondere halte ich eine *Kombination von Marfanil mit dem polyvalenten Gasödemserum für zweckmäßig* und zwar schon die prophylaktische Gabe bei jeder erdverschmutzten Muskelwunde, bei schon ausgebrochenem klinisch feststellbarem Gasödem ist die kom-

1) VK 53



VK 57



zierten Tuchresten bei Mäusen und Meerschweinchen kann man durch kombinierte lokale und orale Behandlung Erfolge erzielen Bei intra muskulärer Injektion von Tetanuskulturen in großer Menge waren die Ergebnisse jedoch nicht überzeugend Hier dürfte die mitinjizierte Toxinmenge schon zu groß sein, selbst wenn alle Bazillen noch all mählich vernichtet würden Auch Mayer hat uber gewisse experi mentelle Erfolge mit Sulfonamiden bei Tetanusinfektionen berichtet Bei lokaler Anwendung von Marfanil und Marfanil B bei erd infizierten Muskelwunden beobachteten wir bei stark Tetanu sporen haltigen Erden, z B Erdproben aus Smolensk, vielfach, daß trotz hoher Tetanusserumgaben (1 ccm pro kg Korpergewicht s c) Tiere nach mehreren Tagen einer Tetanusinfektion erlagen hingegen die jenigen Tiere die das schwerlösliche Marfanil B in ihre Wunden lokal eingestreut erhalten hatten, sämtlich vom Tetanus verschont blieben Marfanil B war in dieser Hinsicht stets sicherer wirksam als das leicht lösliche salzsaure Salz des Marfanil, das rasch resorbiert wird und nach der Resorption wahrscheinlich noch vorhandenen Tetanus sporen das Auskeimen ermoglicht

Um beim Menschen Erfolge mit Marfanil erzielen zu konnen muß angestrebt werden sobald als möglich nach der Verletzung einen hohen Blutspiegel des Medikamentes zu erreichen, da nach ausge dehnten Erfahrungen die Entwicklung der Anaerobier in Gegenwart von 1 10000 bis 1 20000 Marfanil in der Blutplatte verhindert wird wenn die Zahl der eingesaten Keime nicht von vornherein allzu groß ist In der Praxis dürfte jedoch eine so große Zahl von Keimen, wie wir sie experimentell verwendeten wohl niemals primär in eine Wunde gelangen Es gibt bisher keine Sulfonamidverbindung oder andere Substanzen die in der Lage waren, eine gleiche Wirkung wie das Marfanil in optimalen Blutnährboden zu entfalten ohne dabei die Leukozyten und Histiozyten in ihrer für die Infektionsabwehr so wichtigen phagozytären Funktion zu schadigen Voraussichtlich wird das in der Praxis angestrebte Ziel zur Bekämpfung der Gas brandinfektionen am besten dadurch erreicht werden daß man eine Anfangsdosis von 2 g Marfanil per os und vielleicht noch daruber ver abreicht und darauffolgend im Abstand von 4—8 Stunden jeweils er neut 1 g Marfanil per os ohne Unterbrechung Tag und Nacht zum mindesten bis zum Zeitpunkt der sachgemaßen chirurgischen Ver sorgung und 1—2 Tage daruber hinaus Das Einlegen einer einzigen größeren Pause während des ersten Behandlungsstoßes könnte unter Umständen schon verhängnisvoll werden, da die Gasödembazillen sich außerordentlich rasch vermehren und durch ein vorzeitiges Aussetzen der Behandlung ein schon einmal erreichter Erfolg noch verloren gehen kann Vielleicht kommt man bei prophylaktischer Darreichung möglichst sofort nach der Verwundung bei der ein Aufkommen einer

sich Gemische von Prontalbin/Marfanil, sie sind zur lokalen Wundbehandlung auch für Menschen geeignet, die Gasbrandkeime und Streptokokken in den Wunden haben Zur Steigerung der Wirkung gegenüber Gasödemkeimen kann man den Gehalt des Wundpulvers an Marfanil vermehren, zur Erhöhung der Staphylokokkenwirkung kann man dem Gemisch noch 10—20% Sulfathiazol zufügen Die therapeutische Anwendung des Serums wird damit aber keineswegs überflüssig, wie wir noch bei den Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen sehen werden

Bei intraperitonealen Infektionen von Mäusen mit *Tetanusbazillen* ist man bisweilen erstaunt, wie rasch auch ein normaler Organismus mit den Keimen fertig wird 24 Stunden nach der intraperitonealen Infektion sind oft fast sämtliche Bazillen aus dem Exsudat verschwunden Als Zeichen der hohen natürlichen Abwehrleistung findet man dann zahlreiche große Monozyten und Übergangsformen, in vereinzelten dieser Monozyten noch Reste phagozytierter Bazillen

Um bei Mäusen auswertbare Vergleichsversuche mit der *Tetanusinfektion durchführen zu können, hat sich uns eine im folgenden* skizzierte Anordnung der Versuche bewährt

Eine 16stündige anaerobe Kultur auf Leberbouillon wird āā mit 5% Mucin vermischt in diese Kultur werden eine Stunde lang Streichholzstückchen eingelegt und dieselben unter die Rückenhaut von Mäusen geschoben mit geringer Verletzung der Muskulatur Nach 1 Stunde Einwirkung wird die verletzte Stelle mit einer kleinen Messerspitze der im folgenden angegebenen Substanzen bestreut und die Wunde mit Kollodium verschlossen

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 3 Tage nach der Infektion
Kontrollen	10	0	0
Uliron C	5	0	0
P A	5	1	1
Marfanil	5	3	3

Erhielten die Tiere außer der oben angegebenen Behandlung noch 0,3 ccm Serum subkutan so überlebten von den mit

Uliron C behandelten	5 Tieren	4	4
P A	5	2	2
Marfanil „	5	5	5
Serum allein „	5 „	0	0

Eine gewisse Wirkung entfaltet Marfanil also auch gegenüber der Tetanusinfektion so daß vielleicht auch hier beim Menschen mit einem Nutzen der Marfanilverabreichung zu rechnen sein dürfte, zumal — wie König mitteilte — trotz Wundausschneidung und vorbeugender Serumgabe ein tödlich verlaufender Wundstarrkrampf zur Entwicklung kommen kann Auch nach dem Einbringen von infi

folgenden Tagen mindestens je 100 ccm Serum infundiert. Von der Wirksamkeit der prophylaktischen Gabe des Gasodemserums in der Form einer einmaligen Schutzdosis konnte sich Beyer nicht überzeugen, da ein Kranker, der am Unfalltage 100 ccm Serum erhalten hatte, trotzdem am dritten Tag einen schweren Gasbrand bekam. Die intravenöse Zufuhr großer Serummengen ist aber sowohl im Kriege als auch nach Unfällen im Frieden an Voraussetzungen gebunden, die oft nicht erfüllt werden können. Das neuerdings noch verstärkte polyvalente Serum der Behringwerke enthält in 50 ccm

20000	int.	Einh.	anti perfringens
12500	„	„	anti vibrion septique
15000	„	„	anti oedematiens
1000	„	„	anti histolyticus

Die Einspritzung hat in der Dosis von 50 ccm intravenös zu erfolgen. Dabei ist zur Vermeidung eines Serumschocks folgendes unbedingt zu beachten:

1. Vornahme der Seruminjektion in Narkose (zu Beginn der operativen Wundbehandlung) oder
2. subkutane Injektion von 1 ccm Serum 2—4 Stunden vor Applikation der Gesamtmenge, um auf diese Weise eine Desensibilisierung zu erreichen, oder
3. Infusion des Serums in 500—1000 ccm Kochsalzlösung, der etwas Suprarenin zugesetzt wird. Die Infusion hat besonders im Anfang so langsam zu erfolgen, daß für die gesamte Einspritzung 1—1 1/2 Stunden gebraucht werden.

Die intravenöse Einspritzung von Gasodemserum der Behringwerke ohne diese Vorsichtsmaßnahmen ist zu vermeiden. Bei festgestelltem Gasödem sind Wiederholungen der Serumgaben evtl. 2mal im Tage bis zu einer Gesamtmenge von 400 ccm angezeigt. Subkutane oder intramuskuläre Injektionen sind wegen der verzögerten Wirkung möglichst zu vermeiden und nur im Notfall anzuwenden. Wegen dieser erschwerten Bedingungen, die für eine Serumanwendung zu beachten sind, haben viele Chirurgen in letzter Zeit ihre Hoffnung auf die Chemoprophylaxe und Chemotherapie gerichtet (Konjetzny, Schönbauer u. a.). Die prophylaktische Wundbehandlung muß, wie Schöne mit Recht fordert, sich gegen alle überhaupt in Betracht kommenden Wundinfektionen richten und stets mit der Gefahr des Gasbrandes rechnen. Praktisch sind also alle Schußverletzungen als infiziert anzusehen. Läwen konnte schon 2 Stunden nach der Verletzung in 70 Wunden 32mal Streptokokken nachweisen. Nach anderen Mitteilungen wurden in frischen Schußwunden in 10—15% Streptokokken nachgewiesen, nach 7 Tagen aber schon

Gasbrandinfektion befürchtet werden muß, mit kleineren Dosen aus, z. B. 3mal täglich 1 g Marfanil per os im Abstand von 8 Stunden, eine Tagesdosis, die nach Löhe erfolgreich bei etwa 100 Gonorrhoepatienten 3—4 Tage lang verabreicht wurde und sich als sicher ohne schädliche Nebenwirkungen erwiesen hat. Unabhängig von der Marfanildarreichung sollte wenigstens stets bei bereits ausgebrochener Gasbrandinfektion, wahrscheinlich besser auch schon prophylaktisch, bei schweren verschmutzten Trümmerwunden gleichzeitig die Anwendung des polyvalenten Gasödemserums erfolgen, wie sie Löhr, Guleke, Bieling u. a. neuerdings empfohlen haben.

Die bisherigen Erfahrungen über die Therapie und Prophylaxe der Gasödeme können wir kurz folgendermaßen zusammenfassen:

„*Die rechtzeitig vorbeugende operative Wundbehandlung ist* das entscheidende Mittel, welches wir im Kampf gegen den Gasbrand besitzen" (Schöne). Ähnlich haben sich auch Konjetzny und andere Chirurgen geäußert. Von einer primären Wundnaht bei Kriegsverletzungen wird heute wegen der erhöhten Wundinfektionsgefahr von fast allen Chirurgen abgeraten. Auch das Anlegen von elastischen Binden soll, wenn irgend möglich, wegen der erhöhten Gefahr einer Gasödeminfektion vermieden werden. Die Überzeugung, daß die alleinige chirurgische Behandlung nicht genügt, haben viele Kliniker *ausgesprochen* (Konjetzny u. a.). *Dies geht* auch aus den Zahlen der an Gasödem Verstorbenen des Weltkrieges 1914/18 hervor. Die Mortalität wurde mit 20—60% angegeben. Insgesamt glaubt man, im deutschen Heer des Weltkrieges mindestens 100000 Todesfälle auf die Gasödeminfektionen beziehen zu können.

Das in Zusammenarbeit mit Zeißler, Löhr u. a. heute in Deutschland von den Behringwerken hergestellte *polyvalente Gasödemserum* kann mit den Seren, die im Weltkrieg hergestellt wurden, nicht mehr verglichen werden. Es ist wesentlich überlegen wirksam. Konjetzny, Löhr und viele andere Chirurgen heben die *Notwendigkeit hervor*, das Serum hochprozentig und in hohen Dosen zu verabreichen. Löhr empfiehlt bei einem festgestellten Gasödem Dosen bis zu 100 ccm Gasödemserum täglich intravenös, entweder in Narkose während der Operation oder als Tropfinfusion im Anschluß an die Operation. Die *Gefahr des anaphylaktischen Schocks wird* von Löhr als nicht sehr hoch angesehen. Die Beobachtungen über die lebensrettende Wirkung hoher Serumdosen konnten von Haberer nicht bestätigt werden. Neuerdings hat jedoch Beyer drei überzeugende Fälle von der Wirkung hoher Dosen des polyvalenten Gasödemserums der Behringwerke mitgeteilt, bei denen er in Form von intravenösen Tropfinfusionen insgesamt 800 resp. 1500 und 1650 ccm Serum zuführte. Das Serum war im Verhältnis 1 : 5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt worden. Am ersten Tage wurden 500 ccm Serum, an den

Nitti und Bloch haben bei experimentellen Brustverletzungen von Meerschweinchen, die mit Fraenkel Gasödembazillen (Bac perfringens) infiziert wurden auch schon eine Wirkung des p Aminophenylsulfonamid (= Prontalbin) beobachtet wenn sie dieses auf die Wunden aufstreuten Am besten war die Wirkung, wenn sie außer Prontalbin 0,25 g/kg auch noch Gasödemserum verabreichten Prontalbin wird nach eigenen Erfahrungen von den Marfanil Prontalbin Gemischen auch bei lokaler Anwendung bei gasödeminfizierten Wunden stets übertroffen

Sowohl von dem Serum als auch von der Sulfonamidbehandlung, besonders derjenigen mit Marfanil können Erfolge erwartet werden, wenn ihre frühzeitige Anwendung in großen Dosen erfolgt Um möglichst viele Wundinfektionen prophylaktisch oder therapeutisch erfolgreich angehen zu können, hat sich für die lokale Anwendung ein Marfanil Prontalbin Gemisch 1 9 als besonders zweckmäßig erwiesen für perorale Gaben Marfanil Prontalbin Tabletten, die je 0,25 g beider Substanzen enthalten Auf Grund experimenteller und bisher klinisch gesammelter Erfahrungen durfte sich als zweckmäßig für eine Behandlung infizierter Wunden folgendes Vorgehen empfehlen

1 Beim Vorliegen einer infizierten bzw infektionsgefährdeten Wunde werden dem Patienten möglichst frühzeitig 5—20 g des Marfanil Prontalbin Pulvergemisches in die Wunde eingestreut Bei Verbandwechsel ist die lokale Behandlung zu wiederholen[1] Die Behandlung erfolgt bei infektionsgefährdeten Wunden am besten sobald als möglich nach der Verletzung mindestens nach der chirurgischen Versorgung der Wunde Zum Tamponieren empfiehlt es sich sterilen Mull dick mit Marfanil Prontalbin Puder zu bestreuen Bei intraperitonealer Anwendung soll die Dosis von 5—10 g nicht überschritten werden

2 Liegt die Gefahr einer Allgemeininfektion vor so empfiehlt es sich die örtliche Chemotherapie mit einer oralen Marfanil Prontalbin Therapie zu kombinieren Als Tagesdosen kommen in Frage 3—6 g der Marfanil Prontalbin Mischtabletten Sind diese nicht vorrätig, so gibt man jeweils 3mal täglich 1—2 Prontalbin oder Prontosil rubrum Tabletten à 0 5 g dazu dieselbe Menge von Marfanil Tabletten Die Tabletten werden zweckmäßig mit etwas Milch Fruchtwasser Brei od dgl verabreicht am besten nach den Mahlzeiten Die Höhe der Dosis richtet sich nach der Schwere des Falles

3 Ist das Krankheitsbild von einer Gasödeminfektion beherrscht oder liegt sonst dringender Verdacht auf diese vor so erhält der Patient zunächst zusätzlich zu der örtlichen Chemotherapie möglichst frühzeitig 2 g Marfanil peroral und jeweils nach Schwere des Falles

[1]) Damit das M P Puder gut streubar bleibt ist es trocken aufzubewahren

in 90%. Nach französischen und englischen Statistiken des Weltkrieges waren 70% aller tödlichen Wundinfektionen durch Streptokokken verursacht. Der Hauptkampf muß also den Streptokokken und den anaeroben Gasödembazillen als den wichtigsten Wundinfektionskeimen gelten. Die Ausbreitung der Gasödemerreger erfolgt noch wesentlich rascher als die der Streptokokken. Die Überschwemmung mit ihren Giften kann in Stunden zum Tode führen. „Was bei Tetanus in Tagen sich abspielt, kann bei Gasödem in Stunden verlaufen" (Zeißler, Hans Schmidt). Diese Überzeugung haben wir auch auf Grund aller der von uns durchgeführten Untersuchungen gewonnen. Eine möglichst sofort an die Verletzung anschließende Behandlung bietet daher m. E. ganz andere Erfolgsaussichten als eine erst nach Stunden oder gar Tagen einsetzende.

Auf Grund unserer experimentellen Versuche mit den verschiedensten Gasödemerregern an verschiedenen Versuchstieren hat sich ergeben, daß an der Wirkung des heute verfügbaren Gasödemserums nicht der geringste Zweifel bestehen kann. Am besten wirkt es bei intravenöser Darreichung — bei Kaninchen in Dosen von 1 ccm pro kg Körpergewicht, Voraussetzung für den Erfolg ist die frühzeitige Darreichung genügender Dosen, die in den nächsten Tagen zu wiederholen sind, nach unseren Erfahrungen an Kaninchenversuchen mindestens 3—5mal. Findet die Behandlung 1 oder 2 Stunden nach der Infektion statt, führt sie in der Regel zum Erfolg, besonders bei Fraenkel- und Novy-Infektionen, setzt die Behandlung erst 3 oder 6 Stunden nach der Infektion ein, kommt sie oft schon zu spät. Die Wirkung des Marfanil ist am besten bei der Pararauschbrandinfektion. Bei der Fraenkel- und Novy-Infektion unterstützt das Marfanil die hervorragende Wirkung des Serums. Oft gelang es, 1 bis 2 Stunden nach der Infektion lokal mit Prontalbin-Marfanil-Puder bestreute Gasödeme und per os mit Marfanil behandelte Tiere auch dann noch zu heilen, wenn die Serumbehandlung bei diesen Tieren erst 3, manchmal erst 6 Stunden nach der Infektion erfolgte, zu einem Zeitpunkt, zu welchem eine ausschließliche Serumbehandlung keinen Heilerfolg mehr hatte. Französische Forscher haben bei der lokalen Behandlung experimenteller Gasödeminfektionen mit Prontalbin zum Teil noch bessere Erfolge beschrieben als wir selbst sahen, was wohl durch eine geringere Virulenz der von ihnen verwendeten Stämme zu erklären ist. Legroux ging in der Weise vor, daß er Kaninchen den langen Adduktorenmuskel zertrümmerte und dann mit Gasödemkeimen infizierte. Große Mengen von Prontalbin, lokal aufgestreut, verlängerten das Leben der Versuchstiere gegenüber den nichtbehandelten Kontrollen um mehrere Tage. Mehrmalige Behandlungen führten zu endgültiger Heilung, namentlich dann, wenn bei der zweiten oder dritten Behandlung die bei der Infektion eingebrachten Fremdkörper wieder entfernt wurden.

Kaninchen in glatter Operationsschnittwunde im Rückenmuskel mit Pararauschbrand haltiger Erde infiziert.

Behandlung anschließend an die Infektion je 2 Tiere erhalten 0,5 1 0 2 0 g Sulfonamidpuder pro Tier lokal Diese Tiere erhielten kein Gasödemserum. In der mit Gasödemserum behandelten Gruppe erhielten je 2 Tiere 0,5 1 0 resp 1,5 ccm/kg Gasödemserum höchstwertig (Behring Werke) intravenös

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 4 Wch nach d Infektion
Kontrollen	6	0	0
Marfanil	6	0	3
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6	6	6
Gasödemserum	6	2	0

Ein weiterer entsprechender Versuch hatte folgendes Ergebnis

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach d Infektion	Es leben 4 Wch nach d Infektion
Kontrollen	6	0	0
Marfanil Prontalbin Puder (M P Puder 1 9)	6	6	0
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6	6	6
Marfanil Puder 2909 10 T Marfanil (HCl Salz 15 T Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz) 75 T Prontalbin	6	6	6
Gasödemserum	6	3	0

Ratten intramuskulär am Rücken mit Pararauschbrandsporen haltiger Erde infiziert.

Einmal lokal behandelt 1 Stunde nach der Infektion Dosierung je 10 Tiere 50 100 und 200 mg pro 100 g Körpergewicht.

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	4	2	0
Marfanil B 50 mg	10	10	10	10
100 mg	10	10	10	10
200 mg	10	10	10	10

im Abstand von 4—6 Stunden, möglichst auch nachts, weitere 1 g Marfanil, d. h. 6—8 g pro Tag. Bei bereits ausgebrochenen Gasödeminfektionen ist die Chemotherapie in jedem Fall sobald als möglich durch die Anwendung des polyvalenten Gasödemserums „Behringwerke" zu unterstützen. Als Mindestdosis sind 50—100 ccm pro Tag am besten intravenös zu injizieren. Bei gleichzeitiger Anwendung der Chemotherapie werden so große Gesamtserumdosen, wie sie Beyer anwendete (1500—1650 ccm), voraussichtlich nicht erforderlich sein. Entscheidend für den Erfolg ist aber der möglichst frühzeitige Beginn der Chemotherapie und Serumtherapie mit großen Dosen.

4. Die Chemotherapie darf in keinem Fall die als notwendig erkannten chirurgischen Maßnahmen verzögern oder verhindern, sie soll nur als zusätzliche Therapie zu den bisher als erfolgreich anerkannten chirurgischen Maßnahmen Anwendung finden. Es empfiehlt sich, die orale und lokale Chemotherapie nicht länger als 1 Woche pausenlos durchzuführen.

„Die sachgemäße chirurgische Wundbehandlung in Verbindung mit der Marfanil-Prontalbin-Behandlung und der Serumbehandlung scheint mir nach meinen bisherigen Erfahrungen zur Zeit das beste Verfahren zur Bekämpfung der Wundinfektionskrankheiten zu sein." (Konjetzny) (s. auch Haferland, Schneider, Bosse, W. Beyer, Eunike, Stapf, Wullrich, Möhlenbruch, Krueger, Reinhardt, Sturm, Goecke, Purckhauer u. a.)

Bei richtigem, d. h. den im Experiment gemachten Erfahrungen angepaßten Vorgehen kann man durch die kombinierte Anwendung des Marfanil und seiner Derivate bei den Gasödeminfektionen Wirkungen erwarten, die alles bisher Gesehene in den Schatten stellen. Wie entscheidend wichtig für das Erreichbare der Zeitfaktor ist, sei noch an einigen Beispielen dargestellt.

Nachdem wir in unseren Versuchen mit reinen Gasödemstämmen aus Kulturen die Grundlagen für eine Gasödemtherapie mit den Sulfonamiden geschaffen hatten, gingen wir dazu über, auch entsprechende Erdinfektionen mit Sporen durchzuführen. Hierbei zeigte sich, daß durch frühzeitige lokale Anwendung geeigneter Sulfonamide sogar die Wirkung des i. v. verabreichten Gasödemserums in der Regel noch weit übertroffen werden konnte. Bei den wiederum zunächst nur mit je einem Gasödemstamm durchgeführten Versuchen, sowie später mit Erden, die mehrere Gasödemstämme gleichzeitig enthielten, ließ sich beobachten, daß bei genügender Virulenz der auskeimenden Sporen es vollkommen gleichgültig war, ob man die Erde in eine Wunde mit traumatisch stark geschädigter Muskulatur einbrachte oder in eine glatte Schnittwunde. 24 Stunden nach der Infektion waren in der Regel bereits alle infizierten Tiere tot.

Behandlung 2 *Stunden* nach der Infektion

	Anzahl der Tiere		Es leben 1 Woche nach der Infektion	
Kontrollen	6		0	
Marfanil (HCl Salz)	6	18	3	7
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6		2	
Marfanil Puder 9209 (s vorn)	6		2	

Bei Versuchen in denen die Behandlung sofort nach der Infektion erfolgt, steht die antibakterielle Wirksamkeit der Medikamente im Vordergrund und ist die antibakterielle Wirksamkeit des Marfanil am anschaulichsten zu demonstrieren Je später die Behandlung erfolgt, um so dringlicher wird die zusätzliche Gasödemserumbehandlung zur Abbindung der schon produzierten Toxine

Kaninchen in Rückenmuskelwunde mit Erde N III infiziert die die häufigsten und gefährlichsten Gasödemerreger Fraenkel Novy Pararauschbrand und Histolytikuskeime enthält.

	Anzahl der Tiere		Es leben 24 Std nach der Infektion		Es leben 8 Tage nach der Infektion		Es leben 14 Tage nach der Infektion		Es leben 3 Wochen nach der Infektion	
Kontrollen	8		0		0		0		0	
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v sofort n d I	4	24	1	7	0	0	0	0	0	0
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v 3 Std n d I	4		3		0		0		0	
Wundausschneidung 6 Std n. d Inf + Gasödemserum	8		3		0		0		0	
Wundausschneidung 3 Std n d. Inf + Gasödemserum	8		8		4		4		4	

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern *sofort* nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Verabreichung von Gasödemserum i v

M P Puder N 982	6	24	6	24	6	24	6	22	21
M P Puder N 983	6		6		6		5		
M P Puder 1 9	6		6		6		5		
M P Puder P 55	6		6		6		6		

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern 3 Stunden nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Gasödemserum i v

M P Puder N 982	6	24	6	24	6	21	4	17	13
M P Puder N 983	6		6		6		6		
M P Puder 1 9	6		6		4		2		
M P Puder P 55	6		6		5		5		

Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern 6 Stunden nach der Infektion (Erde bleibt in der Wunde) und Gasödemserum i v

M P Puder N 982	6	24	6	24	4	10	4	9	7
M P Puder N 983	6		6		4		3		
M P Puder 1 9	6		6		1		1		
M P Puder P 55	6		6		1		1		

Dosierung je 2 Tiere 0,5 1 0 1,5 g

Kaninchen in Rückenmuskelwunde mit Novy Sporen haltiger Erde infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 3 Tage nach der Infektion	Es leben 1 Woche nach der Infektion
Kontrollen	6	1	0	0	0
Gasodemserum sofort n d V	6	6	3	1	0
Marfanil Puder 2209 (s vorn)	6	6	6	6	5

Gasodemserum je 2 Tiere 0 5 1,0 1 5 ccm/kg i v

Kaninchen in glatter Operationsschnittwunde mit Gigas haltiger Erde infiziert.

Je 2 Tiere nach der Infektion mit 0 5 1 0, 2 0 g Sulfonamidpuder pro Tier behandelt Die Tiere die Sulfonamidpuder eingestreut bekamen erhielten kein Gasödemserum Dosierung des Gasödemserums höchstwertig je 2 Tiere 0 5 1,0 ccm/kg i v

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Inf	Es leben 3 Tage nach der Inf	Es leben 1 Woche nach der Inf
Kontrollen	6[1]	2	1	0
Gasödemserum höchstwertig	6	2	0	0
Marfanil Puder 2209 (s vorn)	6	6	6	6

In anderen Versuchen zeigten die Serumgaben aber auch bei den früh zeitig lokal behandelten Wunden ihre zusätzliche Wirkung deutlich nament lich bei besonders stark erdverschmutzten schwer infizierten Wunden so daß man hierbei auf die zusätzlichen Gaben des Gasödemserums in der Praxis mög lichst nie verzichten sollte

Wie sehr der Erfolg bei allen diesen Infektionen von dem Zeitpunkt der Anwendung der Marfanil Puder abhängt, zeigt der folgende Versuch einer Gigas Infektion noch einmal

Ratten i m. mit Gigas haltiger Erde infiziert.

Inzision der Wunde 1 Stunde resp 2 Stunden nach der Infektion und dabei Einpuderung von Marfanil Puder Dosierung je 2 Tiere 50 100 200 mg

	Anzahl der Tiere	Es leben 1 Woche nach der Infektion
Behandlung *1 Stunde* nach der Infektion		
Kontrollen	6	0
Marfanil (HCl Salz)	6 } 18	5 } 16
Marfanil B (Naphthalin disulfosaures Salz)	6	5
Marfanil Puder 2209 (s vorn)	6	6

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 8 Tage nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es leben 3 Wochen nach der Infektion
M P Puder N 989	5	5	5	5	5
M P Puder N 983	6 (1 N k t d)	6	6	6	6
M P Puder 1 9	6	6	6	6	6
M P Puder P 55	6	6	6	6	6
	23	23	23	23	23

Im Prinzip entsprechende Ergebnisse haben wir mit Erdproben die von den heutigen Kriegsschauplätzen stammen erzielt Bei alleiniger Lokal behandlung waren die Ergebnisse nicht so gut wie bei der kombinierten Be handlung mit Gasödemserum und Wundausschneidung in jedem Falle aber war die lokale Behandlung mit den Marfanil Pudern besser als die Wundaus schneidung resp Gasödemserumtherapie allein Wenn irgend möglich wird man alle drei dieser Behandlungsmethoden zusammen anwenden ist dies aber nicht möglich so wenigstens eine oder zwei der genannten Methoden Der Erfolg hängt aber bei allen drei Behandlungsmethoden allein von dem Zeit punkt ihrer Anwendung ab Nach 19 und 24 Stunden ist es oft schon selbst fur alle drei der an sich bewährten Behandlungsmethoden zu spät, um den Ausbruch einer Gasödeminfektion zu verhindern bzw eine bereits vorhandene Gasödeminfektion zu heilen

Durch frühzeitige Anwendung der Marfanil Puder und des Gasödemserums gelingt es bisweilen trotz Infektion mit Erden die 3—4 Gasödemkeime gleich zeitig enthalten die Tiere auch dann noch größtenteils zu retten wenn keine Wundausschneidung vorgenommen wurde Die Behandlung soll nur zeigen wie leistungsfähig diese Methode ist in der Praxis ist sie keineswegs anzu streben sondern wenn irgend möglich frühzeitig mit der sachgemäßen opera tiven Wundversorgung sinngemäß zu kombinieren Bei dieser Behandlung ohne Wundausschneidung kommt es häufiger zur Ausbildung von Abzessen die

Kaninchen intramuskulär am Rücken mit Erde N3 welche Fraenkel Novy Pararauschbrand und Histolytikussporen enthielt infiziert

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 5 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	2	0	0
Gasödemserum höchstwertig 1 ccm/kg i v	6	6	0	0
M P Puder 1 9 + 1 ccm Gasödem serum i v	6	6	5	5
M P Puder 9909 (s oben) + Gasödemserum	6	6	6	6
M P Puder N 983 (s oben) + Gasödemserum	6	6	6	6

Am besten ist die Behandlung mit den größten Dosen sofort nach der Infektion Bei den 6 Stunden nach der Verletzung zum erstenmal behandelten Tieren wirken nur noch die Puder, die am meisten Marfanil enthalten

M P Puder N 982 =	Marfanil Prontalbin Eleudron	zu gleichen Teilen
M P Puder N 983 =	Marfanil Pront rubrum Eleudron	zu gleichen Teilen
M P Puder P 55 =	Marfanil (leicht lösliches HCl Salz) Marfanil B (schwer lösliches Naphthalindisulfosaures Salz) Eleudron (schwer löslich) Be 945 (leicht losliches Sulfonamid)	zu gleichen Teilen

In den folgenden Gruppen wurden die Tiere sofort nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wundausschneidung 3 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere		Es leben 24 Std nach der Infektion		Es leben 8 Tage nach der Infektion		Es leben 14 Tage nach der Infektion		Es leben 3 Wochen nach der Infektion	
M P Puder N 982	6	24	6	24	6	24	5 (1 T [illegible])	23	5	23
M P Puder N 983	6		6		6		6		6	
M P Puder 1 9	6		6		6		6		6	
M P Puder P 55	6		6		6		6		6	

In der folgenden Gruppe wurden die Tiere sofort nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere		Es leben 24 Std nach der Infektion		Es leben 8 Tage nach der Infektion		Es leben 14 Tage nach der Infektion		Es leben 3 Wochen nach der Infektion	
M P Puder N 982	6	24	6	24	6	24	6	24	6	24
M P Puder N 983	6		6		6		6		6	
M P Puder 1 9	6		6		6		6		6	
M P Puder P 55	6		6		6		6		6	

In einer letzten Gruppe wurden die Tiere zum erstenmal 3 Stunden nach der Verletzung mit M P Pudern lokal behandelt und erneut bei der Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion

Muskel Infektion mit Erdprobe 12 aus Wyderka Aleksino Behandlung entsprechend der des vorigen Versuchs Die Erdprobe enthielt nach der Analyse Zeißlers folgende Keime

1 Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)
2 Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B ödematiens)
3 Tetanusbazillus
4 Bazillus putrificus verrucosus (B porogenes)
5 Bazillus tetanomorphus,
6 Bazillus tertius
7 Bazillus cochlearius

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 1 Woche nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	0	0	0
Gasödemserum i v	6	2	0	0
M P Puder 1 9 lokal + Gasödemserum i v	6	6	4	3
M P Puder 2209 lokal + Gasödemserum i v	6	6	5	5
Marfanil B lokal + Gasödemserum i v	6	6	6	6

Bei entsprechendem Vorgehen in der Praxis werden ähnliche Erfolge nicht ausbleiben Voraussetzung für den Erfolg ist, daß die erste lokale Behandlung der erdverschmutzten Wunde mit den wirksamen Sulfonamidpudern möglichst sofort nach der Infektion erfolgt, spätestens aber bis zu 3 Stunden nach der Verletzung 6 Stunden nach der Verletzung und später sind nach unseren histologischen Untersuchungen von experimentell erzeugten Erdinfektionen sowie auch von erdverschmutzten Wunden nach Schußverletzungen oft schon so viele Keime zur Entwicklung gekommen und in die Tiefe der Muskulatur vorgedrungen daß eine alleinige erfolgreiche Wundausschneidung gar *nicht mehr* vorstellbar ist Makroskopisch ist die Schwere der Infektion zu diesem Zeitpunkt allerdings meist noch gar nicht zu erkennen Und selbst wenn sie es wäre konnte die Wundausschneidung wegen des Fortgeschrittenseins der Infektion auch nicht mehr radikal ausgeführt werden 24 Stunden nach der Infektion finden wir die Gasödemkeime nicht nur in den tiefsten operativ nicht mehr entfernbaren Muskelschichten, sondern in der Regel auch schon in weit vom primären Infektionsherd entfernten Organen, z B in der Leber In diesem Zustand ist dann jeder Versuch einer wirksamen Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln aussichtslos Die Entwicklung dieses hoffnungslosen Zustandes mit Toxinüberschwemmung des ganzen Körpers können wir aber in einfacher Weise durch die lokale

allerdings 4—5 Wochen nach der Verletzung vereinzelt auch noch Gasödemkeime enthalten Die Abszesse beeinträchtigen das Wohlbefinden der Tiere nicht, da sie durch Granulations und Narbengewebe abgeriegelt sind und allmählich organisiert werden

Sogar bei Verwendung von Erden die Sporen von allen 5 für den Menschen in Frage kommenden Gasödemkeimen (Fraenkel Pararauschbrand Novy Histolytikus Gigas) enthielten gelang es oft, durch die als optimal erkannte Behandlungsmethode alle infizierten Tiere zu retten, wenn sie rechtzeitig M P Puder (1 9) resp M P Puder 2209 und zusätzlich 1 ccm Gasödemserum i v erhalten hatten

Rückenmuskelwunde von Kaninchen mit obiger Mischerde infiziert
Dosierung des Gasödemserums je 2 Tiere 0 5 1,0 1 5 ccm/kg i v
Lokale Puderbehandlung
je 2 Tiere 0 5, 1,0 1,5 g pro Tier 3 Stunden nach der Verletzung, dazu 1 ccm Gasödemserum i v Erneute Einpuderung nach der Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 4 Wochen nach der Infektion
Kontrollen	6	2	0	0
Wundausschneidung 6 Stunden nach der Infektion	6	3	0	0
Gasödemserum 3 Stunden nach der Infektion	6	3	1	0
M P Puder 1 9 + Gasödemserum	6	6	6	6
M P Puder 2209 (s vorn) + Gasödemserum	6	6	6	6

Kaninchen intramuskulär am Rücken mit Mischerde infiziert, die Fraenkel Pararauschbrand Novy und Histolyticus bazillen Sporen enthielt
Behandlung im Anschluß an die Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es leben 14 Tage nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	1	0	0
Gasödemserum polyvalent höchstwertig pro kg i v je 2 Tiere 0 5 1 0 1 5 ccm	6	3	1	0
Marfanil Puder lokal je 2 Tiere 0,5 1 0 1,5 g dazu Gasödemserum wie oben				
M P Puder 1 9	6	6	4	4
M P Puder 2209	6	6	5	5
Marfanil B	6	6	6	6

Mu kel Infektion mit Erdprobe 12 aus Wyderka Aleksino Behandlung ent sprechend der des vorigen Versuchs Die Erdprobe enthielt nach der Analy e Zeißlers folgende Keime

1 Fraenkel cher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)
2 Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B ödematiens)
3 Tetanu bazillus
4 Bazillus putrificus verrucosus (B sporogenes)
5 Bazillus tetanomorphus
6 Bazillus tertius
7 Bazillus cochlearıu

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Std nach der Infektion	E leben 1 Woche nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	6	0	0	0
Ga ödem erum i v	6	2	0	0
M P Puder 1 9 lokal + Gasödemserum i v	6	6	4	3
M P Puder 2909 lokal + Gasödemserum i v	6	6	5	5
Marfanil B lokal + Gasödem erum i v	6	6	6	6

Bei ent prechendem Vorgehen in der Praxis werden ähnliche Er folge nicht ausbleiben Voraussetzung für den Erfolg ist, daß die erste lokale Behandlung der erdverschmutzten Wunde mit den wirksamen Sulfonamidpudern möglichst sofort nach der Infektion erfolgt, spate stens aber bis zu 3 Stunden nach der Verletzung 6 Stunden nach der Verletzung und spater sind nach unseren histologischen Unter suchungen von experimentell erzeugten Erdinfektionen sowie auch von erdverschmutzten Wunden nach Schußverletzungen oft schon so viele Keime zur Entwicklung gekommen und in die Tiefe der Muskulatur vorgedrungen daß eine alleinige erfolgreiche Wundausschneidung gar nicht mehr vorstellbar ist Makroskopisch ist die Schwere der In fektion zu diesem Zeitpunkt allerdings meist noch gar nicht zu er kennen Und selbst wenn sie es ware konnte die Wundausschneidung wegen des Fortgeschrittenseins der Infektion auch nicht mehr radikal ausgeführt werden 24 Stunden nach der Infektion finden wir die Gasödemkeime nicht nur in den tiefsten operativ nicht mehr entfern baren Muskelschichten sondern in der Regel auch schon in weit vom primaren Infektionsherd entfernten Organen z B in der Leber In diesem Zustand ist dann jeder Versuch einer wirksamen Therapie mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln aussichtslos Die Entwicklung die es hoffnungslosen Zustandes mit Toxinuberschwemmung des ganzen Korpers konnen wir aber in einfacher Weise durch die lokale

Die Überlegenheit der Uliron Präparate gegenuber Prontalbin zeigte sich in Versuchen wie beispielsweise dem folgenden

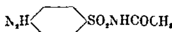
Von mit Gonokokken intraperitoneal infizierten nichtbehandelten Mäusen uberlebten 30%
von mit Prontalbin behandelten Mäusen uberlebten 60%
von mit Uliron C behandelten Mäusen überlebten hingegen 90%

In einem Versuch in dem von den nichtbehandelten Kontrollen 35% die Infektion überstanden überlebten von den mit Uliron 3mal per os behandelten Tieren je nach Dosierung 80% resp 90% die Infektion Von den mit Neo-*Uliron behandelten Tieren überlebten 70—80% bisweilen schon nach einmaliger* Behandlung in solchen Versuchen in denen von den Kontrolltieren nur 10—20% am Leben blieben In Versuchen, in denen samtliche Kontrollen der Infektion erlagen uberlebten bei nur einmaliger Behandlung mit Uliron C bis zu 60% der Tiere In den meisten derartigen Versuchen erwiesen sich Uliron C und das Neo Uliron dem Uliron etwas überlegen Das Neo Uliron ist wie das Uliron ein weißes kristallinisches Produkt Sein Schmelzpunkt liegt bei 142—144° Die Wasserlöslichkeit des Neo Uliron ist aber etwa 2½ mal besser als die des Uliron

Als die zweckmaßigste Therapie zur Behandlung der Gonorrhoe des erwachsenen Mannes und der Frau hat sich die sog *Stoßbehandlung* erwiesen, d h 4 Tage lang 3mal taglich 1 g Uliron oder Neo Uliron (Diseptal B) oder Sulfapyridin per os Pro Stoß soll die Dosis von 12 g nicht uberschritten werden Manche Autoren bevorzugen die 5tägige Darreichung von taglich 2 g Uliron oder Neo Uliron Vor Beginn eines neuen Behandlungsstoßes soll eine Pause von mindestens 6, besser 8—10 Tagen eingelegt werden, da erst nach dieser Zeit die Ausscheidung praktisch vollendet ist Vom Uliron C ist taglich nur etwa die Halfte der fur Uliron und Neo Uliron oder S P ublichen Dosis zu verabreichen, als Gesamtdosis pro Stoß nicht mehr als 9 g in 6 Tagen (Felke) Mehr als drei Behandlungsstöße sollen in der Regel nicht ausgefuhrt werden Bei der akuten Gonorrhoe des Mannes ist von einzelnen Autoren empfohlen worden mit der Behandlung bis zum 8—11 Tag zu warten, da dann die Erfolge der ersten Stoßbehandlung meist noch besser sind Die scheinbar paradoxe Erscheinung daß bei dieser Infektion nicht die sofortige Behandlung die optimalen Erfolge gibt, beruht wahrscheinlich auf dem naturlichen Wirkungsmechanismus dieser Substanzen die die Mitwirkung des Gesamtorganismus als eine wesentliche Phase der Heilung zur Voraussetzung haben Da aber bei der akuten Gonorrhoe scheinbar die lokale und allgemeine Abwehr auf wenige in die Tiefe gedrungene Kokken noch nicht genügend ausgebildet ist versagt mitunter die sofortige Behandlung, was nach den späteren Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus verständlich sein wird Aus demselben Grunde durfte auch eine Verbesserung der Wirkung der Chemotherapie bei resistenten Fällen durch die Vakzinetherapie, wie sie Schreus oder Löhe empfehlen, zu erklären sein oder die

unterstützende unspezifische Reiztherapie mit Olobinthin, Paragen, Schwefel, Milch usw, wie sie Löhe, Schmidt, Fischer, Behring u a empfohlen haben Je wirksamer die verwendeten Sulfonamide sind, um so seltener sind diese Hilfsmaßnahmen nötig, um so häufiger gelingt auch schon eine erfolgreiche Fruhbehandlung der Gonorrhoe z B mit Neo Uliron, S P S Th (Eleudron, Cibazol)

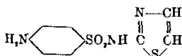
Außer dem Prontalbin und den Uliron Präparaten haben noch andere Sulfonamidverbindungen Eingang in die Praxis gefunden, experimentell ist jedoch bisher das Uliron C in seiner Wirkung nicht ubertroffen worden Auch Sulfapyridin, Sulfathiazol und Globucid lassen nach meinen Erfahrungen im Tierversuch keine Überlegenheit erkennen Auf der mit Gonokokken beimpften Aszitesplatte ist die Hemmungswirkung des Uliron C stärker als die des Sulfapyridin Sulfathiazol und Globucid Albucid



ein Derivat des Prontalbin bei dem in die Sulfonamidgruppe ein Acetylrest eingeführt ist, wird in der Praxis in Dosen von 31 5 g resp 20 g pro Stoß verabreicht (Wezel), Sulfapyridin in Dosen von 12 bis 18 g (Durel) Uliron und Neo Uliron hingegen nur in Dosen von 12 g, bei Anwendung von Uliron C genugen sogar schon 6—9 g pro Stoß Die anfangliche Hoffnung, daß schon mit Albucid und Sulfapyridin bei der ganz akuten Gonorrhoe des Mannes in einem hoheren Prozentsatz Fruherfolge zu erzielen sein wurden hat sich nicht bestätigt auch mit diesen Substanzen sind die besten Heilerfolge dann zu erzielen wenn die akute männliche Gonorrhoe etwa 10 Tage alt ist

Hinsichtlich der notwendigen Tagesdosis ist nach Schreus das Verhältnis von Uliron C Sulfapyridin Uliron Albucid wie 1 2 2 75 3

In letzter Zeit ist außer den genannten Verbindungen besonders auch das Sulfathiazol auf Grund der Erfahrungen von Miescher Löhe und Hämel fur die Gonorrhoebehandlung sehr gelobt worden zumal es bei klinischer Anwendung die rascheste Einwirkung auf die Gonokokkeninfektionen entfaltet und von den zur Zeit gebrauchlichen Gonorrhoe Mitteln den besten Effekt auch gegenuber den ganz frischen Gonorrhoen aufweist Das Sulfathiazol



wurde im Hinblick darauf daß sich das Thiazol dem Pyridin in vieler Beziehung ahnlich verhält, synthetisiert (Laudon und Sjögren Hartmann, Fosbinder und Walter Jensen) Das Sulfathiazol

— und Vaisman Presse méd 1937 Nr 78 1371
Lindemann Felke Schleiff Dtsch med Wschr 1940 401—404
Meier Allemann und Merz Schweiz med. Wschr 70 338 (1940)
Mieschor Schweiz med Wschr 1940 621 Nr 16 337
Vonkennel und Kimmig Klin Wschr 1941 2
Wezel Dermat. Wschr 1940 153

VI Die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen

Ahnliche Ergebnisse wie bei Gonokokkeninfektionen ließen sich im Tierversuch auch gegenuber Meningokokkeninfektionen erzielen Überlegene Wirkung zeigten besonders P A, das Neo Uliron, das Uliron C, Sulfapyridin und Sulfathiazol Die ersten, die Ergebnisse mit Prontosil bei Meningokokkeninfektionen veroffentlichten, waren Buttle, Gray und Stephenson sowie Proom und Levaditi Proom konnte beobachten, daß mit P A behandelte meningokokken infizierte Mause oft sogar dann noch keine Meningokokken im Blut zeigten, wenn sie starben wahrend bei allen streptokokken und pneumokokkeninfizierten Mausen stets reichlich Keime nachweisbar waren, auch wenn sie nach der Sulfonamidbehandlung eingegangen waren Nach experimentellen Untersuchungen von Brown entsprechen 8 mg P.A etwa 0,1 ccm eines hochwertigen Meningokokkenserums in der Wirkung Fast alle Autoren verwendeten fur die experimentellen Arbeiten mit Erfolg die zuerst von Miller angegebene Methode, nach der durch Zusatz von 5% Mucin zur Meningokokkenkultur die Virulenz fur Mause stark gesteigert wird

In Amerika berichteten Rosenthal, Bauer und Branham zu erst über die Meningokokkenwirkung von Sulfonamiden Nach unseren Untersuchungen sind die Uliron Präparate den Prontosil Praparaten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen überlegen So erzielten wir durch einmalige orale Ulirongaben 40% Heilungen in Versuchen in denen von den nichtbehandelten Kontrollen kein einziges Tier uberlebte In einem Versuch, in dem von 20 Kontrollen nur 4 uberlebten = 20%, uberlebten von den mit P A. behandelten Tieren 60%, von den mit gleichen Uliron C-Dosen per os behandelten Tieren 85%

In einem weiteren Versuch mit besonders starker Infektion in dem von 20 Kontrolltieren kein einziges überlebte blieben von 20 per os mit abgestuften Dosen von Uliron C behandelten Mausen 60% am Leben

An einem Beispiel sei die Anordnung dieser Versuche näher erläutert. Von Mäusen die intraperitoneal mit einer Aufschwemmung von Meningokokken in 5% Mucinlösung infiziert worden waren, überlebten

von 20 nichtbehandelten Kontrollen 2 = 10%
von 20 Mäusen die 2% Uliron C 0,5 ccm per os erhalten hatten 16 } = 75%
von 20 Mäusen die 2% Uliron C 1,0 ccm per os erhalten hatten 14 }

Die Tiere hatten die angegebenen Dosen im ganzen 3mal erhalten berechnet pro 20 g Maus und zwar 1 Stunde 7 Stunden und 24 Stunden nach der Infektion Die Tiere wurden 14 Tage lang beobachtet nach dieser Zeit treten erfahrungsgemäß keine Todesfälle mehr ein die auf die gesetzte Meningokokkeninfektion bezogen werden können

Bisweilen waren schon durch eine einmalige orale Behandlung etwa 1 Stunde nach erfolgter intraperitonealer Infektion sehr eindeutige Erfolge zu erzielen wie der folgende Versuch zeigt

		Anzahl der Tiere	Es überleben
Kontrollen		20	7 = 3.%
Uliron	2% 0,5 ccm pro 20 g Maus per os	10	6 } = 80%
	2% 1,0 „ 20 g	10	10 }
Neo Uliron	2% 0,5 „ 20 g	10	10 } = 100 %
	2% 1,0 „ „ 20 g	10	10 }
Uliron C	2% 0,5 20 g	10	9 } = 9.%
	2% 1,0 20 g	10	10 }

Auch Sulfapyridin, Sulfathiazol Marfanil u a zeigten bei den experimentellen Gonokokken und Meningokokkeninfektionen eine beachtliche Wirkung Die Wirkung des Sulfapyridin bei experimentellen Meningokokkeninfektionen entspricht derjenigen der Uliron Präparate Aus Frankreich berichteten Levaditi und Vaisman über die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen mit noch anderen Sulfonamid und auch Sulfonverbindungen

Vergleichsprüfungen zwischen der Wirksamkeit von P A Uliron C S P und Sulfathiazol im Experiment ergaben folgende Resultate

Mäuse i p infiziert mit 0,5 ccm einer gut gewachsenen 24stündigen Meningokokkenkultur von Aszitesagarplatte (mit 10 ccm NaCl Lösung abgeschwemmt)

		Zahl der Tiere	Es bleiben am Leben
Kontrollen		20	2
Uliron C	2% 0,5 ccm per os	10	7 } 14
	2% 1,0	10	7 }
Sulfapyridin	2% 0,5	10	8 } 15
	2% 1,0	10	7 }
Sulfathiazol	2% 0,5 „ „	10	6 } 13
	2% 1,0	10	7 }

— und Vaisman Presse méd 1937 Nr 78 1371
Lindemann Felke Schleiff Dtsch. med Wschr 1940 401—404
Meier Allemann und Merz Schweiz med Wschr 70 338 (1940)
Mieschor Schweiz med Wschr 1940 621 Nr 16 337
Vonkennel und Kimmig Klin Wschr 1941 2
Wezel Dermat. Wschr 1940 153

VI Die Chemotherapie der experimentellen Meningokokkeninfektionen

Ähnliche Ergebnisse wie bei Gonokokkeninfektionen ließen sich im Tierversuch auch gegenüber Meningokokkeninfektionen erzielen Überlegene Wirkung zeigten besonders P A, das Neo Uliron, das Uliron C, Sulfapyridin und Sulfathiazol Die ersten, die Ergebnisse mit Prontosil bei Meningokokkeninfektionen veröffentlichten, waren Buttle, Gray und Stephenson sowie Proom und Levaditi Proom konnte beobachten, daß mit P A behandelte meningokokken infizierte Mäuse oft sogar dann noch keine Meningokokken im Blut zeigten, wenn sie starben während bei allen streptokokken und pneumokokkeninfizierten Mäusen stets reichlich Keime nachweisbar waren, auch wenn sie nach der Sulfonamidbehandlung eingegangen waren Nach experimentellen Untersuchungen von Brown entsprechen 8 mg P A etwa 0 1 ccm eines hochwertigen Meningokokkenserums in der Wirkung Fast alle Autoren verwendeten für die experimentellen Arbeiten mit Erfolg die zuerst von Miller angegebene Methode nach der durch Zusatz von 5% Mucin zur Meningokokkenkultur die Virulenz für Mäuse stark gesteigert wird

In Amerika berichteten Rosenthal, Bauer und Branham zuerst über die Meningokokkenwirkung von Sulfonamiden Nach unseren Untersuchungen sind die Uliron Präparate den Prontosil Präparaten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen überlegen So erzielten wir durch einmalige orale Ulirongaben 40% Heilungen in Versuchen, in denen von den nichtbehandelten Kontrollen kein einziges Tier überlebte In einem Versuch, in dem von 20 Kontrollen nur 4 überlebten = 20%, überlebten von den mit P A behandelten Tieren 60%, von den mit gleichen Uliron C Dosen per os behandelten Tieren 85%

In einem weiteren Versuch mit besonders starker Infektion in dem von 20 Kontrolltieren kein einziges überlebte blieben von 20 per os mit abgestuften Dosen von Uliron C behandelten Mäusen 60% am Leben

in den Liquor haben wir bei der Suche nach praktisch brauchbaren Substanzen unsere Aufmerksamkeit auch auf diesen Faktor gelenkt. Uliron C und Sulfapyridin dringen in den Liquor wesentlich weniger ein als P. A. Sulfapyridin und Sulfathiazol nehmen zwischen P. A. und Uliron C eine Mittelstellung ein, die Eindringungsfähigkeit von Sulfathiazol in den Liquor ist schlechter als die des Sulfapyridin. Aus diesem Grunde mußte Prontalbin für die Meningitistherapie geeigneter sein als Uliron C, obwohl gegenüber Meningokokken die direkte Einwirkung des Uliron C besser als die des P. A. und des Sulfapyridin ist. Die besten klinischen Erfolge sind bisher mit Sulfapyridin und Prontalbin erzielt worden, während über Sulfathiazol noch nicht so umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Um einen möglichst hohen Spiegel des Medikamentes im Liquor zu erzielen, ist bei besonders schweren Fällen auch die direkte Injektion in den Liquor empfohlen worden. Von Wagner ist für diesen Zweck eine 0,85%ige Lösung P. A. erfolgreich angewendet worden. Vor der intralumbalen Anwendung von S. P. wird von Pierret und Breton u. a. gewarnt. Auch Arlt hat Schädigungen im Rückenmark nach lokaler Eubasinanwendung gesehen, er empfiehlt 6—7%ige Lösungen von Albucid, das sich auch bei oraler Darreichung bei der Meningitis epidemica bewährt hat. Eine 30%ige Lösung bedingte Schockwirkungen. Nach Arlt und Saeker unterbleibt die intralumbale Anwendung der Sulfonamide am besten ganz.

Literatur

Arlt Klin Wschr 1941 268
Brown Bull Hopkins Hosp 61 272 (1937)
Buttle Gray und Stephenson Lancet 1936 I 1286
Feinstone Bliss Ott und Long Bull Hopkins Hosp 62 565 (1938)
Hecht Dermat Wschr 106 261 (1938)
Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 1544
Levaditi C r Soc Biol 127 19 (1938)
— und Vaisman C r Soc Biol 125 604 (1937)
Miller Science (N Y) 78 340 (1933)
Neter Kongreßzbl inn Med 195 470 (1938) Proc Soc exper Biol u Med 38 37 (1938)
Pierret und Breton Presse Med 1941 294
Proom Lancet 1937 I 16
Rosenthal Bauer und Branham Publ Health Rep 52 662 (1937)
Saeker Klin Wschr 1939 1141 1185
Vonkennel und Schmidt Klin Wschr 1939 150
Wagner Wien med Wschr 1940 663

In einem anderen Versuch überlebten von 20 unbehandelten Kontrollen 3
Von den Behandelten mit

		Zahl der Tiere	Es bleiben am Leben	
Uliron C	6 % 0,5 ccm per os	10	7	14
	6 % 1 0 „ „	10	7	
Sulfapyridin	6 % 0,5 „	10	7	13
	6 % 1 0	10	6	
Sulfathiazol	6 % 0 5	10	7	14
	6 % 1 0	10	7	
Prontalbin	6 % 0 5 „	10	7	15
	6 % 1 0	10	8	

Nach den Untersuchungen von Feinstone, Bliss, Ott und Long *zeigten bei experimentellen Meningokokkeninfektionen* P A und S P die besten Resultate

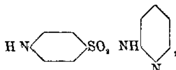
Die geringere Wirksamkeit von Uliron C in der Therapie der epidemischen Meningitis dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Uliron C schlechter in den Liquor übergeht als P A S P und Sulfathiazol Im Experiment am Kaninchen scheint auch Sulfathiazol etwas schlechter in den Liquor überzugehen als P A und S P Beim Men*schen scheinen die drei Produkte aber nach unseren bisherigen Kennt*nissen in Mengen von 3—7 mg% in den Liquor überzugehen, P A aber auch noch in höheren Konzentrationen Diese Konzentrationen sind zur Hemmung des Bakterienwachstums im Liquor ausreichend

An der Wirkung der verschiedenen Sulfonamide bei Meningokokkenmeningitis, insbesondere von Prontalbin und Sulfapyridin, kann heute keinerlei Zweifel mehr bestehen Den Einfluß z B von P A *Uliron und Sulfapyridin auf den Keimgehalt des Liquors haben* wir mehrfach beobachtet Bisweilen waren schon 24—48 Stunden nach den ersten Dosen die Keime im mikroskopischen Ausstrichbild nicht mehr nachweisbar, hingegen noch kulturell, kulturell verschwanden sie erst später Jauerneck und Gueffroy, Hecht, Vonkennel Schmidt u a haben den Übergang der Sulfonamide in den Liquor studiert Es steht außer Zweifel, daß bei entzündeten Meningen der Übertritt dieser Substanzen durch die Blut Liquor Schranke leichter erfolgt als bei intakten Hirnhäuten Nach Untersuchungen von Neter soll bereits in einer Spinalflüssigkeit, die 8 mg% P A. enthält keine Vermehrung der Meningokokken mehr stattfinden, sogar 1/10 dieser Konzentration soll noch einen schädigen den Einfluß auf die Keime ausüben

Da der Wert der verschiedenen Sulfonamide bei der menschlichen Meningitis nicht allein davon abhängt, wie sie auf Meningokokken wirken sondern sehr wesentlich auch von der *Eindringungsfähigkeit*

nasaler Infektion die bei den Kontrollen zu einer tödlich verlaufenden Pneumonie führte teilweise überraschend günstige Ergebnisse mit Prontosil und Uliron Taurolin war auch hierbei ohne Wirkung

Ähnlich wie die Uliron Präparate wirkte bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion

das Sulfapyridin 

auf das 1938 von Whitby aufmerksam gemacht wurde und das auch klinisch ausgedehnte Anwendung gefunden hat

Welche Ergebnisse experimentell mit diesen Substanzen gegenüber dem Typ I erzielt werden können zeigt der folgende Versuch in dem die intraperitoneal infizierten Mäuse 2, 8 und 24 Stunden nach der Infektion behandelt wurden

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	5	2
Pneumokokkenserum I/II 0,5 ccm s c	10	9	3
1 0 „ s c	10	6	0
Sulfapyridin[1]) 10% in Öl 0 5 „ s c	10	10	10
1 0	10	4	4
15% „ „ 0 5 „ s c	10	9	8
1 0	10	5	1
			23
Neo Uliron 10% 0 5 s c	10	10	5
1 0	10	9	6
15% 0 5 „ s c	10	9	6
1 0	10	10	8
			25
Uliron C 10% 0 5 s c	10	10	6
1 0	10	10	9
15% 0,5 s c	10	10	8
1 0	10	10	7
			30

Uliron C ist dem Sulfapyridin bei Typ I Infektionen bisweilen überlegen wie sich auch aus folgendem Versuch ergibt in dem gleiche Dosen der beiden

[1]) Sulfapyridin, identisch mit Dagénan oder M B 693 und Eubasinum Im folgenden teilweise als S P abgekürzt

VII Die Chemotherapie der experimentellen Pneumokokkeninfektionen

In unseren ersten Versuchen über die chemotherapeutische Beeinflussung von Pneumokokkeninfektionen fiel uns im Gegensatz zu der guten Streptokokkenwirkung des Prontosil rubrum die geringe, meist sogar ganz fehlende Wirkung gerade bei dieser Infektion auf, da doch vielfach gerade zwischen Streptokokken und Pneumokokken nahe verwandtschaftliche Beziehungen angenommen werden Mit dem Prontosil solubile konnten wir jedoch schon 1935 gegenuber Pneumokokkentyp I und II sowie III geringe Wirkung beobachten, am relativ deutlichsten war die Wirkung gegenüber dem Typus III In Amerika beschrieben Rosenthal, Groß und Cooper als erste eine Wirkung bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen Cooper und Groß bevorzugten fur experimentelle Arbeiten die Ratte vor der Maus, weil die Ratte keine so ubergroße Empfindlichkeit gegen Pneumokokkeninfektionen zeigt wie die Maus Nach ihren Ergebnissen war mit dem Sulfanilamid (P A) vielfach schon ein so guter therapeutischer Effekt zu erreichen wie mit dem spezifischen Serum, wenigstens bei der experimentell erzeugten Rattenpneumonie

Bieter, Larson, Cranston und Levine mischten Neo Prontosil (= Prontosil solubile) zu dem Futter von Mäusen mit einer Pneumokokken Typ II Infektion und erzielten dadurch eine erhebliche Lebensverlängerung

Etwas bessere Wirkungen als mit den Prontosil Präparaten wurden bei Pneumokokkeninfektionen der weißen Maus mit den Uliron Präparaten erzielt Mit den gegenuber Streptokokken erzielten Erfolgen waren jedoch die Ergebnisse keineswegs vergleichbar Die Ursache dieser relativ schlechten Wirkung gegenuber den Pneumokokkeninfektionen mit Typ I—III beruht wahrscheinlich auf der besonderen Empfindlichkeit der Mäuse gerade für diese Pneumokokken

Nur gegenuber den Typen der Pneumokokken Gruppe X erzielten wir bisweilen auch sehr gute Ergebnisse mit Prontosil solubile Während z B in einem Versuch 12 nichtbehandelte Kontrollmäuse 48 Stunden nach der Infektion tot waren, wurden 10 im ganzen 6mal mit Prontosil solubile behandelte Tiere samtlich endgultig gesund Die Tiere waren behandelt worden 2, 8, 24 32, 48 und 56 Stunden nach der Infektion, und zwar hatten je 2 Tiere 1 0 ccm einer 0,4%igen Lösung resp 0,2 ccm, 0 4 ccm, 1,0 ccm und 2 0 ccm einer 4%igen Prontosil solubile Lösung per os erhalten

Aus dem von Gundel geleiteten Institut hat Osterholz über Untersuchungen zur Chemo und Serotherapie der experimentellen Pneumokokkeninfektion berichtet Danach gelang es ihm nicht mit Prontosil Uliron oder Taurolin die Pneumokokkeninfektion der weißen Maus nach intraperitonealer Einverleibung der Keime zu beeinflussen Hingegen erzielte Osterholz bei

als bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen besonders gut wirksam hingestellt worden (Läuger und Martin, Pulver und Suter)

Havens, Hansen und Kramer verabreichten S P an Kaninchen, die mit einem Pneumokokkenstamm vom Typ I intradermal infiziert worden waren Die Behandlung erfolgte 2—4mal täglich in 4 Stunden Intervallen wenn Pneumokokken im Blut nachweisbar waren Am ersten Tag erhielten die Tiere 0,75 g je Kilogramm Körpergewicht, an den folgenden 0,5 g pro die Es muß ein Blutspiegel von 7—10 mg% S P erreicht und so lange aufrechterhalten werden, bis die Blutkulturen 3 Tage negativ geblieben sind Le maire Nitti und Cottet ließen Mäuse mit experimentell erzeugter Pneumokokkenpneumonie P A in fein verstaubter Form inhalieren und erzielten auf diese Weise gute Heilerfolge

Gregg und Mitarbeiter haben über S P Wirkung bei Pneumokokken infizierten Hunden berichtet

Groß Cooper und Lewis sahen im Experiment keine nennenswerte Überlegenheit des Sulfapyridin gegenüber P A zu ähnlichen experimentell im ganzen überhaupt noch unbefriedigenden Ergebnissen kamen auch Bliss Feinstone Garrett und Long Obgleich experimentell die chemotherapeutischen Heilerfolge bei Pneumokokkeninfektionen in der Regel viel geringer sind als diejenigen die man am streptokokkeninfizierten Tier erzielen kann waren die Ergebnisse die in der Klinik erzielt wurden doch sehr gut Schon mit Prontosil konnten Severin Hagemann Mellon Paizis u a überzeugende Beweise einer guten Wirkung bei Pneumonien erbringen. Auf Grund der guten in England und Amerika mit Sulfapyridin erzielten Erfolge bei Pneumonien fand diese Verbindung auch in Deutschland zur Behandlung der Pneumonien Anwendung Hegler Beumer und Opitz u a erzielten damit gute Erfolge in der Bekämpfung der kruppösen Pneumonien sowie auch der Kinderpneumonien

Bei der Auswertung der bei Pneumonien klinisch geprüften Substanzen sollte von vornherein berücksichtigt werden, daß die Mortalität an Pneumonien in den verschiedenen Lebensdezennien sehr verschieden ist, während die Sterblichkeit in den Jugendjahren nur sehr gering ist steigt sie bei Patienten von etwa 50 Jahren und noch älteren gewaltig an Ferner sollte man bei der Auswertung von Heilungsstatistiken auch berücksichtigen zu welchem Zeitpunkt der Patient in Behandlung kam Patienten die am 1—3 Tag der chemotherapeutischen Behandlung zugeführt werden konnen werden viel besser an prechen als solche bei denen die Chemotherapie erst später einsetzt Es wird deshalb ausgedehnter und sorgfältiger Statistiken bedürfen um klar zu bewei en wie groß der Wert der jedenfalls im Experiment noch relativ gering pneumokokkenwirksamen Sulfonamidpräparate Neo Uliron Uliron C Sulfapyridin Sulfathiazol u a für den Arzt und die Klinik endgültig ist

Präparate, 15% in Öl suspendiert an mit Pneumokokken Typ I infizierte Mäuse einmalig verabreicht wurden
Von 20 Kontrollen lebte 3 Tage nach der Infektion kein einziges Tier mehr

Von 10 Tieren die 0 5 ccm Sulfapyridin erhielten überlebte 1 Tier
„ 10 1 0 „ „ kein Tier
10 „ 0 5 „ Uliron C überlebten 3 Tiere
10 „ 1 0 8 Tiere

Bei mit Pneumokokken Typ II und III infizierten Mäusen zeigte umgekehrt Sulfapyridin gelegentlich eine geringe Überlegenheit in der Wirkung im Vergleich zu den Uliron Präparaten

Bei Mäusen die mit dem Pneumokokkus X 15 infiziert worden waren, waren die Ergebnisse mit Sulfapyridin und Neo Uliron etwa gleichwertig was an einem Beispiel demonstriert sei

Die Tiere erhielten gleiche Dosen der Praparate in Wasser resp in Öl suspendiert, subkutan resp intramuskulär

	Anzahl der Tiere	Es leben 3 Tage nach der Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	12	2	1
Sulfapyridin 1% u 10% in Wasser s c	10	6	5
1 10% in Öl s c	10	7	5
1 10% in Wasser i m	10	8	5
1 10% in Öl i m	10	10	9
			24
Neo Uliron 1 „ 10% in Wasser s c	10	9	8
1 10% in Öl s c	10	8	8
1 10% in Wasser i m	10	6	5
1 10% in Öl i m	10	10	9
			30

Gibt man S P in wäßriger Suspension bei pneumokokkeninfizierten Mäusen s c, so zeigt sich dabei im Durchschnitt eine bessere Wirkung als bei Verabreichung von P A und Sulfathiazol Globucid und andere Sulfathiodiazole zeigten bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen keinen Vorteil gegenuber S P Bei peroraler Verabreichung ist auch die Wirkung des S P viel geringer als bei subkutaner Verabreichung, die Überlegenheit des S P gegenüber anderen Sulfonamiden tritt hierbei nur in geringem Umfang in Erscheinung Neuerdings sind noch zwei dem Albucid nahestehende Sulfonamide, das

Irgamid $H_2N{-}C_6H_4{-}SO_2{-}NH{-}CO{-}CH_3$

und das Irgafen $H_2N{-}C_6H_4{-}SO_2{-}NH{-}CO{-}C_6H_3(CH_3)_2$

als bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen besonders gut wirksam hingestellt worden (Linger und Martin, Pulver und Suter)

Havens, Hansen und Kramer verabreichten S P an Kaninchen die mit einem Pneumokokkenstamm vom Typ I intradermal infiziert worden waren Die Behandlung erfolgte 2—4mal täglich in 4 Stunden Intervallen wenn Pneumokokken im Blut nachweisbar waren Am ersten Tag erhielten die Tiere 0,75 g je Kilogramm Körpergewicht, an den folgenden 0,5 g pro die Es muß ein Blutspiegel von 7—10 mg% S P erreicht und so lange aufrechterhalten werden, bis die Blutkulturen 3 Tage negativ geblieben sind Lemaire, Nitti und Cottet ließen Mäuse mit experimentell erzeugter Pneumokokkenpneumonie P A in fein verstäubter Form inhalieren und erzielten auf diese Weise gute Heilerfolge

Gregg und Mitarbeiter haben über S P Wirkung bei Pneumokokken infizierten Hunden berichtet

Groß Cooper und Lewis sahen im Experiment keine nennenswerte Überlegenheit des Sulfapyridin gegenüber P A zu ähnlichen experimentell im ganzen überhaupt noch unbefriedigenden Ergebnissen kamen auch Bliss Feinstone Garrett und Long Obgleich experimentell die chemotherapeutis hen Heilerfolge bei Pneumokokkeninfektionen in der Regel viel geringer sind als diejenigen, die man am streptokokkeninfizierten Tier erzielen kann waren die Ergebnisse die in der Klinik erzielt wurden doch sehr gut Schon mit Prontosil konnten Severin Hagemann Mellon Paizis u a überzeugende Beweise einer guten Wirkung bei Pn umonien erbringen. Auf Grund der guten in England und Amerika mit Sulfapyridin erzielten Erfolge bei Pneumonien fand diese Verbindung auch in Deutschland zur Behandlung der Pneumonien Anwendung Hegler Beumer und Opitz u a erzielten damit gute Erfolge in der Bekämpfung der kruppö en Pneumonien sowie auch der Kinderpneumonien

Bei der Auswertung der bei Pneumonien klini ch geprüften Substanzen sollte von vornherein berucksichtigt werden, daß die Mortalität an Pneumonien in den verschiedenen Lebensdezennien sehr verschieden ist, während die Sterblichkeit in den Jugendjahren nur sehr gering ist, steigt sie bei Patienten von etwa 50 Jahren und noch älteren gewaltig an Ferner sollte man bei der Auswertung von Heilungsstatistiken auch berucksichtigen zu welchem Zeitpunkt der Patient in Behandlung kam Patienten die am 1—3 Tag der chemotherapeutischen Behandlung zugeführt werden können werden viel besser ansprechen als solche bei denen die Chemotherapie erst später einsetzt Es wird deshalb ausgedehnter und sorgfältiger Statistiken bedürfen um klar zu beweisen wie groß der Wert der jedenfalls im Experiment noch relativ gering pneumokokkenwirksamen Sulfonamidpräparate Neo Uliron Uliron C Sulfapyridin Sulfathiazol u a für den Arzt und die Klinik endgültig ist

Im allgemeinen wird heute angenommen, daß die Typen I und II in 70 bis 80% als Erreger der kruppösen Pneumonie in Frage kommen. Nach eigenen Erfahrungen durch Sputumuntersuchungen überwiegen indessen an manchen Stellen in Deutschland auch bei kruppösen Pneumonien die X-Typen. Gelegentlich können neben den verschiedenen Pneumokokkentypen auch andere Bakterien als Erreger der kruppösen Pneumonie auftreten. Es spielen also nicht allein die Erreger für das Zustandekommen des typischen Krankheitsbildes eine Rolle. Schon seit längerer Zeit vermutet man, daß die kruppöse Pneumonie den allergischen Erkrankungen zuzurechnen ist (Roßle, Lauche, Loeschke, Großmann, Terbrüggen u. a.). Demnach wurde also noch mehr als bei anderen Infektionskrankheiten dem jeweiligen Reaktionszustand des befallenen Organismus eine Bedeutung beim Zustandekommen des typischen Krankheitsbildes der kruppösen Pneumonie zukommen, und es taucht die Frage auf, ob in diesem Fall die spezifischen Seren und Substanzen, die chemotherapeutisch bei Pneumokokkeninfektionen der Tiere wirksam sind, bei der Behandlung der kruppösen Pneumonien überhaupt noch entscheidend mitwirken können.

Lauche nimmt an, daß in einem durch eine Pneumokokkeninfektion sensibilisierten Organismus es dann zur Entwicklung einer kruppösen Pneumonie kommt, wenn bei der Reinfektion die Pneumokokken von der Bronchialschleimhaut aus auf dem Lymphweg in die Hilusdrusen gelangen, sich hier vermehren und nun rückläufig den Lungenlappen infizieren. Loeschke ist anderer Ansicht: nach den Untersuchungen dieses Forschers beginnt die kruppöse Pneumonie in einem durch eine vorhergehende Pneumokokkeninfektion sensibilisierten Organismus in der Peripherie des Acinus, und zwar mit einer primären Exsudation in die Alveolen. Die Exsudation findet statt als hyperergische Reaktion im sensibilisierten Organismus. Deshalb ist auch das Exsudat im Beginn der kruppösen Pneumonie reich an Pneumokokken. Erst bei fortschreiten der Entzündung kommt es dann zur Fibrinausscheidung in die Alveolen. In diesem bei der hyperergischen Reaktion reichlich entstehenden Exsudat finden die Pneumokokken einen idealen Nährboden, und solange die humoralen Abwehrstoffe fehlen, breitet sich die Pneumonie durch Aspiration des pneumokokkenhaltigen Exsudats vom Primärherd ringförmig in die Nachbaracini und Lobuli aus bis schließlich über den ganzen Lappen. Durch Aspiration dieses pneumokokkenhaltigen Exsudats kann sich bisweilen — oft mechanisch durch Tieflagerung usw. begünstigt — die Infektion explosionsartig auf einen anderen Lappen ausbreiten oder auf die andere Lunge ausdehnen. Diese Vorstellung Loeschkes erklärt am einfachsten die Ausbreitungsvorgänge der Entzündung bis zu den Lappengrenzen, an denen mechanisch der Übertritt des pneumokokkenhaltigen Exsudats dann großeren Widerstand findet. Erst wenn es dem Körper gelingt, genügende Mengen humoraler Abwehrstoffe zu mobilisieren, können die in genugender Anzahl vorhandenen Leukozyten die Bakterien phagozytieren und restlos verdauen.

Für die Annahme, daß die kruppöse Pneumonie eine allergische Erkrankung ist, ließen sich auch experimentelle Befunde beibringen.

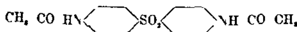
Aus unseren Versuchen ergab sich, daß die Typen I und II besonders gut zu einer Sensibilisierung geeignet sind und daher bei den spezifisch sensibilisierten Tieren die Infektion zur geeigneten Zeit auch am häufigsten zur Ausbildung einer Pneumonie führt. Jedoch dürfen auch unspezifische Sensibilisierungen in ihrer Bedeutung nicht unterschätzt werden. So ließ sich z. B. in einigen Versuchen beobachten, daß die intranasale Infektion mit Typ I bei einer bestimmten

Kulturverdunnung bei nichtsensibilisierten Kontrollen 24 Stunden nach der Infektion nur zur Ansammlung von Leukozyten um die Bronchiola te herum geführt hatte hingegen dieselbe Kulturverdunnung bei Tieren die 24 Stunden vorher durch eine intramuskulare Terpentininjektion sensibilisiert worden waren ausgedehnte pneumonische Herde erzeugte Noch ausgesprochener war die starkere Reaktion der Lunge bei den Tieren, die nach der intramuskularen Sensibilisierung durch Terpentin mit Typ II infiziert worden waren Ähnliche Sensibilisierungen wären vielleicht auch denkbar durch Narkose, chirurgische Eingriffe usw

Daß man bei Mausen durch Vorbehandlung mit Extrakten aus Pneumokokken nicht nur eine Sensibilisierung sondern auch einen hochgradigen Schutz gegen Pneumokokkeninfektionen erreichen kann, ergibt sich aus zahlreichen Beobachtungen Durch mehrmalige Vorbehandlung mit waßrigen Extrakten aus Pneumokokken die mit Kohlensäureschnee zerrieben und dann steril filtriert worden waren, gelang es uns Mäuse vor einer Infektion mit vielfach tödlichen Dosen derselben Kokken zu schützen Wahrend z B in einem unserer Versuche sämtliche 10 nicht vorbehandelten Kontrollen der intraperitonealen Infektion erlagen blieben von 16 Tieren die mit Dosen von 0,1—1 0 ccm des Pneumokokkenextraktes vorbehandelt worden waren, 14 Tiere am Leben

Haben wir Anhaltspunkte daß den kruppösen Pneumonien beim Menschen solche sensibilisierenden Erkrankungen vorau gehen? In der Tat weisen immer mehr Kliniker darauf hin daß kruppöse Pneumonien häufig auf unscheinbare Erkältungskrankheiten wie Schnupfen, Bronchitis usw folgen die zur Sensibilisierung geführt haben Am zweckmäßigsten wäre es deshalb schon diese sensibilisierenden Erkaltungskrankheiten zum mindesten bei Kindern stets ernst zu nehmen und richtig zu behandeln und auszuheilen

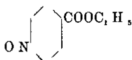
Buttle, Stephenson Smith Dewing und Foster sowie Fourneau, Tréfouel Nitti und Bovet machten auf eine beachtliche Pneumokokkenwirkung von *Sulfonverbindungen* aufmerksam Eine den Prontosil Präparaten uberlegene Wirkung zeigte nach zahlreichen auch von uns durchgeführten Vergleichsversuchen bei subkutaner Injektion in Form von waßrigen Suspensionen die Sulfonverbindung



Bei der oralen Darreichung die er Verbindung war die Überlegenheit infolge schlechter Verträglichkeit nicht vorhanden, daran scheint auch die breitere prakti che Anwendung zu scheitern

Gute Wirkung bei allen Pneumokokkentypen, besonders auch dem Typus III, zeigte das Tibatin so daß es bei Versagen oder Unverträglichkeit des Sulfapyridin versucht werden kann

Einen neuen Ausblick in der Therapie der Pneumokokkeninfektionen eröffnen vielleicht gewisse *Nitroester* auf deren Wirkung wir in den vergangenen Jahren aufmerksam wurden, aufbauend auf den Erfahrungen, die wir in gemeinsamer Arbeit mit Mietzsch und Klarer bei den Sulfonamid und anderen bei bakteriellen Infektionen wirksamen Schwefelverbindungen gesammelt hatten Unter der großen Reihe von Verbindungen sei ein von Meiser synthetisierter, als *Amonal* bezeichneter Nitroester von der folgenden Konstitution hervorgehoben



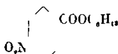
Wirkung zeigten ferner eine große Reihe ähnlicher Verbindungen Nachdem bereits in Deutschland und Amerika eine Nachprüfung unserer Ergebnisse mit Amonal eingeleitet war, berichteten auch Mayer und Oechslin in Frankreich über chemotherapeutische Erfolge mit Nitroestern Der Weg, auf dem wir zu diesen Verbindungen gelangten, war folgender Von Klarer und Mietzsch, die die Prontosile synthetisiert hatten wurde die wichtige Tatsache gefunden daß im Benzolkern die para Stellung der Stickstoffgruppe zu der Sulfonamidgruppe für die Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung ist Bald wurde auch erkannt, daß die Wirkung nicht allein auf die Azo und Aminogruppe beschränkt ist sondern daß z B auch entsprechende Verbindungen mit der Nitrogruppe eine gute Wirkung zeigten Obwohl die Sulfonamidgruppe auch heute die praktisch wichtigste Bedeutung in der Chemotherapie der bakteriellen Erkrankungen hat wurde von verschiedenen Seiten aus diese Schwefelgruppe variiert und bald auch festgestellt daß der Sulfon Sulfoxyd und Thioäthergruppe eine Wirksamkeit in den experimentellen Versuchen bei bakteriellen Infektionen zukommt Schon von den ersten synthetischen Versuchen an zogen wir immer wieder die Carbonamidgruppe in den Kreis der Untersuchungen hinein Mit diesen Verbindungen konnte eine gewisse Wirkung bei pneumokokkeninfizierten Mäusen festgestellt werden Der neue Gedanke die Carbonylgruppe mit dem in der *Chemotherapie der bakteriellen Infektionen* so wichtigen Schwefel zu kombinieren führte die beiden Chemiker Schönhöfer und Meiser zur Synthese der neuen Verbindungen die in ihrer Wirkung auch wirklich weit über alles bisher Erzielte hinausgingen Die erste wirksame Verbindung war das 4 4 Dinitrodibenzoyl

disulfid Ein weiterer Fortschritt wurde erzielt, als man die ein facheren Thioester auch zur Prüfung heranzog Auch hier konnte die gute Wirkung dieser Verbindungsklasse bestätigt werden Der nächste Schritt ergab sich zwangsläufig aus der nahen Verwandtschaft der p Nitrobenzoesäurethioester zu den einfachen nichtschwefelhaltigen Estern dieser Säure, wobei sich wiederum die gute Wirkung gegen über Pneumokokken bestätigte Auf diesem Wege gelangten wir zu den erwähnten einfachen chemischen Verbindungen vom Typ des Amonal mit einer ausgesprochen guten Wirkung gegenüber Pneu mokokkeninfektionen

Für die Versuche wurde Amonal in einer 10%igen Lösung in Öl verwendet in der es sehr gut verträglich ist Mäuse und Ratten ver tragen beispielsweise in dieser Form 2 g und mehr der reinen Sub stanz pro Kilogramm Körpergewicht Lokal wird bei subkutaner und intramuskulärer Injektion dieser Lösung keine Gewebsschädigung beobachtet

Das Amonal besitzt eine spezifische Wirkung gegenüber Pneu mokokkeninfektionen die besser ist als die der erwähnten Sulfon amide gegenüber Streptokokken war die Wirkung nur gering bei Menschen bereitet die Zuführung hoher Medikamentdo en in öliger Lösung jedoch Schwierigkeiten

Im Experiment noch be ser wirkte das *Amonal A*



Amonal A ist ebenfalls eine in Wasser unlösliche in Öl dagegen gut lösliche aromatische Verbindung ähnlich dem Amonal

In zahlreichen Versuchen an mit Typ I infizierten Mäu en die im Abstand von etwa 8 Stunden im ganzen 3mal behandelt wurden konnten 80—90% aller Tiere geheilt werden während sämtliche Kon trollen in 24—48 Stunden der Infektion erlagen

Gegenüber Typ II, der nach unseren Erfahrungen etwas schlechter zu beeinflussen ist als Typ I, konnten in vielfachen Versuchen eben falls eindeutige Wirkungen erzielt werden bisweilen sogar schon Heilungen durch eine einmalige Behandlung So überlebten in einem nur einmalig mit Amonal A angesetzten Versuch 48 Stunden nach der Infektion von 20 behandelten Tieren noch 18 von 12 Kontrollen hingegen kein einziges Tier mehr 8 Tiere blieben bereits nach dieser einmaligen Amonal A Behandlung gesund Als kleinste wirksame Dosis war in diesem Versuch 1 ccm einer 0 4%igen Lösung verab reicht worden al größte Dosis 1 0 ccm einer 10%igen Lösung

Die Kombination von Amonal A und Serum ist imstande, auch bei schwersten Infektionen, wo weder Amonal A noch Serum allein einen Erfolg haben, Heilungen zu bewirken, wie der folgende Versuch zeigt, in welchem absichtlich eine abnorm schwere Infektion durch Verwendung einer konzentrierten 24stündigen Pneumokokkenkultur Typ I zur intraperitonealen Infektion gesetzt wurde. Es starben von 20 nichtbehandelten Kontrollen sämtliche Tiere, hingegen überlebten von 10 nur mit Serum (0,2 ccm subkutan) behandelten Tieren 5, von 10 Tieren die abwechselnd Amonal und Serum erhalten hatten noch 9! Als erste Dosis war Amonal A 25%ig 0,2 ccm 1 Stunde nach der Infektion verabreicht worden, als 2. Dosis 4 Stunden nach der Infektion 0,2 ccm Serum, als 3. Dosis 24 Stunden nach der Infektion die obenerwähnte Amonaldosis und als 4. Dosis 28 Stunden nach der Infektion noch einmal Serum. Wurde als erste Dosis Serum gegeben und als zweite Amonal A usf., so war der Erfolg ähnlich gut und der Serumbehandlung allein deutlich überlegen: es blieben alle 10 behandelten Tiere endgültig gesund.

Entsprechend besser als mit Amonal A resp. Serum allein war die kombinierte Behandlung auch beim Pneumokokkentyp II.

Von Mäusen, die mit Pneumokokken Typ II infiziert und dann etwa 2 Stunden nach der Infektion nur einmal behandelt wurden, lebten

	24 Std. nach der Infektion	Es blieben gesund
von 12 infizierten und nichtbehandelten Tieren	1	0
von 10 mit Amonal A s. c. behandelten Tieren (5%ig 0,5 ccm)	7	0
von 10 " Serum " (0,5 ccm)	10	0
von 10 gleichzeitig mit denselben Dosen Amonal + Serum behandelten Tieren	10	9

Zwar bewirkten in diesem Versuch Amonal A und Serum allein auch schon wesentliche Lebensverlängerungen, aber keine endgültigen Heilungen, wie sie bei den mit Amonal A und Serum behandelten Tieren eintraten. Als Serum wurde das Pneumokokkenserum der Behringwerke für Typ I und II verwendet.

Sulfathiazol wirkte per os verabreicht nach unseren experimentellen Erfahrungen bei Pneumokokkeninfektionen stets noch weniger als Sulfapyridin. Das gleiche wurde von Cooper und Mitarbeitern sowie auch von Long und Bliss festgestellt. Auch Raiziss, Severac und Moetsch erhoben entsprechende Befunde: nach experimentellen Infektionen mit Pneumokokkentyp II überlebten beispielsweise 28% der mit S. P. behandelten Mäuse, aber nur 3% der mit Sulfathiazol behandelten, bei Typ III Infektionen 12% der mit S. P. behandelten Tiere gegenüber 3% der Sulfathiazol behandelten. Nach Untersuchungen von A. Fischer wirkt *Sulfathiazol bei Mäusen mit*

Pneumokokken Typ I Infektionen erst in 50% höherer Dosierung gleich stark wie S P Parenteral verabreicht waren nach unseren Untersuchungen sowohl Tibatin als auch Amonyl A dem Sulfapyridin Natrium und dem Sulfathiazol Natrium bei experimentellen Infektionen mit sämtlichen geprüften Pneumokokkenstämmen der Gruppen I II, III sowie verschiedener X Typen überlegen Optochin und andere zur Behandlung von *Pneumokokkeninfektionen* bisher empfohlene Hydrochininderivate sind im Experiment den Sulfonamiden und den genannten Nitroestern weit unterlegen Ähnlich wie Sulfathiazol verhalten sich gegenüber Pneumokokken Infektionen die bisher von uns geprüften Sulfathiodiazolverbindungen Sulfapyrimidin und seine Derivate übertreffen die Thiazolverbindungen etwas in ihrer Wirkung

Da bei der Entfaltung der vollen Wirksamkeit der Sulfonamidpräparate sowie auch der Nitroester der Mitwirkung des Organismus eine entscheidende Bedeutung beizumessen ist scheinen mir gerade bei der Chemotherapie der kruppösen Pneumonie die Verhältnisse insofern ganz besonders günstig zu liegen als wir es hier bereits mit einem allergisch reagierenden Organismus, wenn auch noch nicht mit einem ausreichend immunisierten zu tun haben Wenn aber ein auf dem Wege zur Immunisierung befindlicher Organismus zweckmäßig durch ein die Kokken, aber nicht die Zellfunktionen des Körpers schädigendes Chemotherapeutikum unterstützt wird wird ihm die völlige Vernichtung der Kokken leichter gelingen weil bereits eine natürliche Bereitschaft des Organismus zu einer zellulären Mitwirkung besteht Bei der Pneumonie des Menschen sind nach diesen Erwägungen also bessere Heilerfolge als bei der experimentellen Pneumokokkensepsis zu erwarten

Das Bemerkenswerteste ist an allen bisher aufgefundenen Verbindungen die chemotherapeutisch gegen Pneumokokken wirksam sind — seien es nun Substanzen der Amonylgruppe Sulfonamid oder Sulfonverbindungen — *daß sie ihre Wirkung nicht nur gegenüber einem einzigen Pneumokokkentyp zeigen sondern mehr oder weniger deutlich gegenüber allen Typen* Das dürfte ein großer Vorzug der Chemotherapie der Pneumokokkeninfektionen gegenüber der spezifischen Serumtherapie sein, abgesehen davon daß spezifisches Serum für die selteneren Pneumokokkentypen zu beschaffen vielfach sehr schwierig sein wird es sei nur an die Schwierigkeit der Serumaufbewahrung in den Tropen erinnert oder daran, daß für Typ III Infektionen bis heute kein brauchbares Serum existiert

Da wir typische kruppöse Pneumonien im Tierversuch nicht mit Regelmäßigkeit und Sicherheit experimentell erzeugen können ist es zweckmäßiger die Auswertung der Pneumokokkenwirksamkeit

der betreffenden Präparate stets erst bei der intraperitonealen Infektion der weißen Maus auszutesten und dann erst in komplizierteren Versuchsanordnungen In allen unseren Versuchen hat sich bisher ergeben, daß die bei Mäusen mit Pneumokokkensepsis wirksamen Substanzen auch bei Lungeninfektionen der verschiedenen Tierarten die wirksamsten waren Selbstverständlich werden sich zwischen den Ergebnissen dieser Versuche und den Erfahrungen am Menschen gewisse Differenzen durch andersartige Resorption, andersartigen Abbau der Wirksubstanzen im Körper verschiedenartige Verträglichkeit usw ergeben, im ganzen aber läßt sich sagen, daß wir bisher zwischen den Ergebnissen des Tierversuchs und den Erfahrungen am Krankenbett bei Berücksichtigung der genannten Faktoren weitgehendste Übereinstimmung feststellen konnten Daß mit den im Tierversuch besonders gut wirksamen Nitroestern vom Typ der Amonalverbindungen bisher beim Menschen nicht die gleich guten Erfolge wie im Experiment zu erzielen waren beruht wahrscheinlich darauf, daß die Behandlung mit den wirksamen Dosen dadurch wesentlich erschwert wird daß diese in Öl gelösten Verbindungen nur bei parenteraler Zufuhr gut wirksam sind und größere Mengen als 20 ccm täglich intramuskulär über eine längere Zeit verabreicht als unangenehm empfunden werden, vielleicht kommt auch noch hinzu, daß im menschlichen Körper diese Substanzen anders und schneller zu unwirksamen Produkten abgebaut werden, vielleicht sogar zu p Aminobenzoesäure Aussicht auf erfolgreiche Anwendung chemischer Substanzen bei den Pneumokokkeninfektionen des Menschen werden wir auf jeden Fall aber nur dann haben, wenn diese Substanzen bei den Infektionen mit den verschiedenartigen Pneumokokkentypen im Tierversuch gut wirken Als zuverlässigster Test der Auswertung hat sich bisher die Pneumokokkeninfektion der weißen Maus erwiesen Daß die Heilergebnisse bei diesem Test in der Regel nicht so gut ausfallen wie bei den kruppösen Infektionen des Menschen ergibt sich zwangsläufig aus dem so viel schwereren Ablauf der Infektion beim Tier, der die Versuchstiere im allgemeinen schon nach 24 Stunden erliegen Wir sind uns bewußt, daß gerade bei den Pneumokokkeninfektionen bisher noch keine Wirksubstanzen aufgefunden worden sind die eine gleich gute Wirkung wie die Sulfonamide gegenüber Streptokokken, Gonokokken, Meningokokken und Anaerobier Infektionen besitzen Daß sie durch eine weitere intensive Zusammenarbeit zwischen experimentell medizinischer Forschung und Chemie zu schaffen sein werden ist unsere Überzeugung Wenn erst bei den verschiedenartigen Pneumokokkeninfektionen einmal Substanzen von noch weit besserem Wirkungsgrad im Experiment vorliegen, wird es auch gelingen die kruppösen Pneumonien des Menschen noch besser zu beeinflussen, vor allem aber auch

die oft noch mangelhaft auf die bisherige Therapie ansprechenden Bronchopneumonien die Pneumokokkenperitonitis und die Pneumokokken Meningitis

MacLeod, sowie Schmidt, Claugus und Starks haben im Experiment beobachtet, daß Behandlung mit kleinen Gaben S P an pneumokokkeninfizierte Tiere zu einer gewissen Sulfonamidfestigkeit der Stamme gegenuber S P, Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol fuhrten In eigenen Versuchen in denen wir Pneumokokken in 10 bis 100 Passagen über sulfonamidhaltige Nahrboden geschickt hatten, konnten wir noch kein Festwerden der gepruften Stamme vom Typ I, II III und X 15 gegenüber S P, Sulfathiazol, Sulfapyrimidin und der Methylverbindung des Sulfapyrimidin feststellen S P Verabreichung beeinflußte das Zustandekommen der Immunitat gegenuber Pneumokokken bei Ratten nicht nachteilig (Curnen und MacLeod)

Literatur

Becker Munch med Wschr 1934 1487
Beumer Dtsch med Wschr 1939 26
Bieter Larson Cranston Levine J of Pharmacol 68 [illegible]52 (1940)
Bliss Feinstone Carrett und Long Proc Soc exper Biol a. Med 40 619 (19 9)
Buttle Stephenson Smith Dewing und Foster Biochemic J 32 1101 (1938)
Cooper Gross und Lewis Proc Soc exper Biol a Med 42 4[illegible]1 (1939)
Curnen und MacLeod J of exper Med 75 77 (1942)
Domagk Angew Chem 48 6[illegible]7 (1935) Klin W chr 1937 1412 Zbl Bakter Orig 144 [illegible]06 (1939)
Fischer Arch. internat. pharmacodynam Ther 65 345 (1941)
Fourneau Tréfouël Nitti und Bovet C r des Sciences Paris 1937 [illegible]99
Gregg und Mitarbeiter J clin Invest. 19 [illegible]7 (1940)
Gross und Cooper Proc Soc exper Biol a Med 36 [illegible]5 311 53[illegible] und 678 (1937)
— Cooper und Lewis Urologic Rev 1939 ref Nederl Tijdschr Geneesk 1939 Nr 33 4127
Großmann Z Immunforsch 90 144 (1937)
— und Terbruggen Z Immunforsch 94 367 (1938)
Gundel Die ansteckenden Krankheiten Verlag Thieme Leipzig 1935
Hallermann und Kähler Klin Wschr 1930 6[illegible]0
Havens Hansen und Kramer Proc Soc exper Biol a Med 42 408 (19[illegible]9)
Hegler Med Welt 1939 1146 Dtsch med. Wschr 1940 I [illegible]81
Läuger und Martin Schweiz med Wschr 1943 3[illegible]9
Lauche Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie III/1 (1928)
Lemaire Nitti und Cottet C r Soc Biol. Paris 135 778 (1941)
Loeschke Beitr path Anat 86 201 (1931) Mschr Kinderheilk 41 13[illegible] (19[illegible]8)
Long und Bliss Proc Soc exper Biol a. Med 43 317—323 (1940)
MacLeod J amer med Assoc 113 1405 (1939)
Mayer und Oechslin C r Soc Biol Paris 130 1562 (1939) Arch internat Pharmakol et Ther 62 211 (1939)
Mellon Proc Soc exper Biol a Med 36 5[illegible]5 (1937)

Myers und Price Rep Cent Soc Clin Investig 1938
Neufeld Kolle Kraus und Uhlenhuth Handb der path. Mikroorg 4 (1928)
Opitz Berl Med. Ges 10 I 1940 ref Dtsch med Wschr 1940, 205
Osterholz Zbl Bakter Orig 142 293 (1938)
Pulver und Suter Schweiz med Wschr 1943 403
Raiziss Journ of Chemother 14 I 91 (1938) Proc Soc exper Biol a Med 40 434 (1939)
— Severac und Moetsch Science 1941 Nr 2406 46
Rosenthal Bauer und Branham Publ Health Rep 52 Nr 48 S 66? (1937)
Rößle Handbuch d spez Anat und Histologie III/1
Sadusk New England J Med 219 787 (1938)
Schmidt Claugus und Starks Proc Soc exper Biol a Med 45 ?56 (1940)
Severin Wien med Wschr 1938 418
Stolz Deutsch Tierärztl Wschr 1943 ?1/22 205
Whitby Lancet 1937 I 1517 Lancet 1938 1210

Wirkungsweise der Sulfonamide und ihrer Derivate bei bakteriellen Infektionen

Nach unseren ersten Erfolgen mit den Sulfonamiden bei experimentellen Streptokokkeninfektionen war es zunachst noch sehr schwer, etwas uber den Wirkungsmechanismus dieser Substanzen auszusagen da Prontosil rubrum Prontosil solubile und P A in Konzentrationen 1 100 in Wasser, Bouillon und Serumbouillon im ublichen Desinfektionsversuch Streptokokken selbst bei stundenlanger Einwirkung nicht abtoteten Gegenuber den bekannten Desinfektionsmitteln mußte man die desinfektorische Kraft von Prontosil rubrum, Prontosil solubile und Prontalbin (p Aminophenylsulfonamid) als außerordentlich gering bezeichnen Chandler und Janeway sahen in Bouillonkulturen die 1 10000 P A enthielten, — also Konzentrationen, wie sie etwa nach therapeutischen Gaben im Blut des Menschen auftreten — nach 18 Passagen noch die Virulenz hämolytischer Streptokokken erhalten Auch heute sind die Ansichten über den Wirkungsmechanismus der neuen therapeutischen Mittel noch nicht restlos geklart Nach unseren experimentellen Ergebnissen durfte die erste Phase der Wirkung jedoch stets in einem direkten Angriff auf die Keime zu sehen sein

Die direkte Beeinflussung vieler hämolytischer Streptokokkenstämme läßt sich durch besondere Versuchsanordnungen nachweisen und zwar wird sie am besten durch die Blutplattenmethode bewiesen Setzt man defibriniertem Blut bestimmte Sulfonamide zu z B Prontalbin oder die Uliron Präparate, Sulfapyridin resp Sulfathiazol und gießt dieses Gemisch mit Agar zu Blutplatten aus, so sieht man in den Platten die die erwähnten Substanzen in Konzentrationen

1 : 5000—1 : 20000 enthalten, eine deutliche Wachstumshemmung manchmal sogar ein völliges Ausbleiben des Wachstums der zugesetzten Keime Der Erfolg wechselt mit den verwendeten Streptokokkenstämmen P A Sulfapyridin, Sulfathiazol und Marfanil zeigen bei dieser Versuchsanordnung gewöhnlich dem Prontosil rubrum und Prontosil solubile überlegene Wirkungen Manchmal entwickeln sich die Kolonien auf den S.A haltigen Blutplatten nur zu Zwergkolonien und die Hämolyse bleibt aus Colebrook und Mitarbeiter erbrachten den Nachweis einer das Bakterienwachstum hemmenden Sulfonamidwirkung mit der „Rotating tube method" Neter zeigte, daß P A auf gewaschene Streptokokken in physiologischer Kochsalzlösung bei 37° und 43° keine abtötende Wirkung ausübte hingegen in derselben Zeit in Nährbouillon eine das Wachstum hemmende Wirkung zeigte

Zum Nachweis der Hemmung von Sulfonamiden auf β hämolytische Streptokokken der Gruppe A sei folgendes Beispiel angeführt

24stündige Kultur 1 : 1 Million verdünnt, davon 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

Konzentration der S A in der Blutplatte		1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000
Prontalbin		0	0	0	0	0
Sulfapyridin Na		0	0	0	0	0
Sulfathiazol Na		0	0	0	0	0
N 989	Marfanil, Prontalbin, Eleudron zu gleichen Teilen	0	0	0	0	0
N 983	Marfanil, Pront rubr, Eleudron zu gleichen Teilen	0	0	0	0	0

0 = kein Wachstum keine Hämolyse
Wachstum der Kokken auf nicht S.A haltigen Kontrollblutplatten +++
+++ = starkes Wachstum, Hämolyse

Beispiel für Streptokokken der serologischen Gruppe B Streptokokkenstamm B 23 24stündige Kultur 1 : 500000 verdünnt 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 : 1000	1 : 5000	1 : 10000	1 : 20000	1 : 40000
Prontalbin	0	0	0	0	0
Sulfapyridin Na	0	0	0	0	0
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
Debenal (Sulfapyrimidin)	0	0	0	+	+

Wachstum auf den Kontrollplatten +++

Beispiel fur Streptokokken der serologischen Gruppe C (Streptococcus pyogenes animalis) Streptokokkenstamm C 539 24stundige Kultur 1 500000 verdunnt. 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 1000	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000
Prontalbin	0	0	0	0	++
Sulfapyridin Na	0	0	0	+	+
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
Debenal	0	0	0	0	++

Wachstum auf den Kontrollplatten +++

Beispiel fur Streptokokken der serologischen Gruppe G Streptokokkenstamm G 628 24stundige Kultur 1 500000 verdunnt 1 Tropfen in 10 ccm Blutagar eingesät.

	1 1000	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000
Prontalbin	0	0	+	++	++
Sulfapyridin Na	0	0	0	+	+++
Sulfathiazol Na	0	0	0	0	0
Debenal Na	0	0	0	0	0
N 982	0	0	0	0	0
N 983	0	0	0	0	0

Wachstum auf den Kontrollplatten +++

Nach Untersuchungen von Ivanovics in p Aminobenzoesaure freien Nahrboden sind die zur serologischen Gruppe B (Str agalactiae) gehorenden Streptokokken gegenuber P A am empfindlichsten, weniger empfindlich die Stämme der Gruppe C (Streptococcus pyogenes animalis, Streptococcus equi), noch weniger empfindlich Enterokokken

Bemerkenswert erscheint auch die Tatsache, daß Streptokokken, die von klinisch, bisweilen durch die Sektion gesicherten Fallen von Endocarditis lenta stammten, im Plattenversuch sehr gut beeinflußbar waren So zeigte ein von Hornung überlassener Stamm totale Wachstumshemmung in Blutplatten die z B Uliron C in der Verdunnung 1 20000 enthielten Ahnlich verhielten sich uns von Burgers freundlicherweise überlassene Viridansstamme Bei letzteren beobachteten wir nach öfteren Passagen auf künstlichen Nährböden allerdings bisweilen ein Ausbleiben des Vergrunens Einige Stämme, die von Patienten stammten, die unter dem Bild einer Endocarditis lenta gestorben waren spalteten Aeskulin und wuchsen auch auf Endoagar sie müßten deshalb vielleicht den Enterokokken zugerechnet werden Über die bakteriostatische Wirkung von P A auf Enterokokken hat auch Neter berichtet Nach den sehr eingehenden

Untersuchungen von Zeissler und Gunther zeigen aus einwandfreien Fällen von Endocarditis lenta gezuchtete Viridansstreptokokken eine erhebliche biologische Variationsbreite, es gibt bis heute noch keine eindeutige Definition des Streptokokkus viridans Dieser Ansicht können wir auf Grund unserer Untersuchungen nur voll zustimmen Zu der Frage der Streptokokkentypendifferenzierung scheint uns noch sehr vieles gerade in dieser Hinsicht einer Klarung bedurftig Nach allen bi her vorliegenden klinischen Beobachtungen ist gerade die Endocarditis lenta diejenige Streptokokkeninfektion, die sich praktisch durch die Sulfonamide am schlechtesten beeinflussen läßt Die schlechte Ansprechbarkeit der Krankheit auf Sulfonamidbehandlung hat aber anscheinend nicht nur in der verschiedenen biologischen Eigenart gerade dieser Keime ihre Ursache, sondern offenbar auch in anderen Faktoren auf die noch eingegangen werden wird

Gegenüber verschiedenen Pneumokokkenstämmen zeigten in der Blutplatte Hemmung

Prontalbin	1 5000 bis 1 10000 bei Typ I, II, III und X
Sulfapyridin	1 5000 bis 1 20000 bei Typ I, II III und X,
Sulfathiazol	1 10000 bis 1 20000 bei Typ I, II, III und X,
Sulfapyridin Natrium Sulfathiazol Natrium	zeigten bei allen Typen noch in der Verdunnung 1 20000 Hemmung

Gegenüber Pneumokokken kann man bei geringer Keimeinsaat auch mit den meisten übrigen Sulfonamiden oft schon Hemmungswerte bis 1 20000 resp 1 40000 erreichen, die mit Sulfapyridin resp Sulfathiazol erzielbaren Werte liegen dann nur wenig hoher als die schon mit p Aminophenylsulfonamid gefundenen Nach Grumbach und Hegglin zeigten virulente Pneumokokkenstämme eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Sulfonamiden

Amonal ist bei dieser Versuchsanordnung nicht wirksam Hier ist also zwischen den Ergebnissen des Plattenversuchs und des Tierversuchs ein erheblicher Unterschied, indem im Tierversuch Amonal besser wirkt als Sulfapyridin und Sulfathiazol und S P wiederum besser als S Th während S Th im Plattenversuch in der Regel auch dem S P noch etwas überlegen ist

Besonders erstaunlich war die Einwirkung einiger Sulfonamide im Plattenversuch gegenüber den anaeroben Gasbranderregern Versetzt man frisches defibriniertes Kaninchenblut mit anaeroben Keimen in Gegenwart von wirksamen Sulfonamiden so zeigt sich in den Blutplatten die 1—2 Stunden nach Bebrutung der Mischung im Brutschrank ausgegossen werden, daß das Wachstum der Gasbranderreger oft vollkommen verhindert ist So konnte auf diese Weise

gegenuber Pararauschbrandbazillen schon mit den Uliron Praparaten eine deutliche Wirkung erzielt werden, allerdings auch nur bei maßiger Keimeinsaat Mit Marfanil sahen wir völlige Hemmung gegenuber dem Pararauschbrand noch bei Konzentrationen 1 2500 bis 1 20000 in der Blutplatte Gegenuber dem Fraenkel Bazillus war die Wirkung besonders bei den Uliron Praparaten geringer, mit Marfanil erzielten wir in einigen Versuchen bei Konzentrationen 1 1000 in der Blutplatte vollige Hemmung, auch in Konzentrationen 1 2500—1 20000 noch deutlich Hemmungswirkungen Das P A zeigte in denselben Versuchen keine Wirkung bei gleichen Konzen trationen Gegenuber dem Novy Bazillus sahen wir Entwicklungs hemmungen in Konzentrationen 1 1000—1 10000 Marfanil in der Blutplatte Bei Einsaat sehr weniger Keime erzielt man bisweilen noch bessere Ergebnisse Auch gegenüber dem Bac histolyticus und Tetanusbazillen ubte Marfanil bei der beschriebenen Versuchsanord nung einen deutlichen Hemmungseffekt aus

Bei geringen Keimeinsaaten erzielt man gegenüber Pararauschbrand bazillen mit Marfanil sogar noch Hemmungswerte bis zu Verdünnungen von 1 40000—1 80000 Gegenüber Fraenkel und Novy Keimen werden diese hohen Werte nie erreicht, aber allen anderen Sulfonamiden wie Sulfapyridin Sulfathiazol Globucid Sulfapyrimidin u a m ist das Marfanil auch gegenüber diesen Keimen klar überlegen wirksam Während es in Konzentrationen von *1 2500 resp 1 5000* bisweilen auch *1 10000 d h 10 mg%* das Wachstum dieser Keime noch vollig unterbindet, zeigen die genannten Gasödemkeime in Gegenwart der anderen Sulfonamide schon starkes Wachstum Auch gegen uber Histolyticus und Gigas Keimen werden mit Marfanil Hemmungswerte bis 1 20000 erzielt während schon bei 1 1000 P A S P Sulfathiazol und Glo bucid diese Keime üppig wachsen Diese Wirkung gegenüber den Gasödem keimen ist weitgehend unabhängig von der Löslichkeit der verwendeten Sub stanzen Das schwerlösliche 1,5 Naphthalin disulfosaure Salz des p Amino methylbenzolsulfonamids das Marfanil B ist trotz seiner geringen Löslichkeit in Blutplatten gegenüber sämtlichen für den Menschen bedeutungsvollen Gas ödemkeimen immer noch wirksamer als die gut löslichen Natriumsalze der anderen Sulfonamide weil die geringen Konzentrationen in denen das Naph thalin-disulfo aure Salz des Marfanil löslich ist, immer noch wirksamer sind als die vielfach höheren Konzentrationen anderer Substanzen

Diese Ergebnisse stehen in weitgehender Übereinstimmung mit den Er gebnissen von Zeissler dem besten Kenner der Anaerobierzüchtung Die mit einer von unseren Versuchen etwas abweichenden Technik auf Menschen blutplatten erzielten Ergebnisse wurden von Zeissler in der Klin Wschr 1943 in einer übersichtlichen Zusammenfassung veröffentlicht Einige mir von Zeissler überlassene eindrucksvolle Einzelprotokolle folgen hier

Eine weitgehende Hemmung des Wachstums von Anaerobiern sowie von Streptokokken und Staphylokokken kann man auch erzielen wenn man in 10 ccm Blutagar der mit diesen Keimen be impft ist 100—200 mg Mull einbringt, der Prontalbin/Marfanil resp Uliron C/Marfanil zu jeweils 1% resp 2,5% enthält

Sulfathiazol.

Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)

Sulfathiazol	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/10	++++	++++	++++	++++	++++
1/100	+++	+++	+++	+++	+++
1/1000	++	++	++	++	++
1/10000	344	232	248	240	304

Globucid

Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)

Globucid	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++
1/10	++++	++++	++++	++++	++++
1/100	+++	+++	+++	+++	+++
1/1000	++	++	++	++	++
1/10000	300	308	324	272	306

Marfanil = salzsaures Salz des p Aminomethylbenzolsulfonamid

Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)

…il	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000	1 20000	1 40000	1 80000
	+++++	0	0	0	+++++[1])	+++++	+++++	+++++
	++++	0	0	0	++++)	++++	++++	++++
	+++	0	0	0	+++[1])	+++	+++	+++
	++	0	0	0	++)	++	++	++
	340	0	0	0	196)	370	392	412

[1]) Nach 24stündiger Bebrütung kein Wachstum sondern — im Gegensatz zu den Kontrollen und den anderen Platten — erst nach 48stündiger Bebrütung

Marfanil B = 1 5 Naphthalin-disulfosaures Salz des p Aminomethylbenzol sulfonamid.

Fraenkelscher Gasbazillus (B Welchii B perfringens)

1 5 Naphthalin disulfosaures Salz des Marfanil	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000	1 20000
Keime						
conc	+ + + + +	0	0	0	+[1])	+[1])
/10	+ + + +	0	0	0	0	+ + +
1/100	+ + +	0	0	0	+ +	+ +
1/1000	+ +	0	0	0	+	+
1/10000	25 [illegible]	0	0	0	64	12[illegible]

Sulfathiazol

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

Sulfathiazol	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	R [2])	R	R	R	R
1/10	R	R	R	R	R
1/100	R	P	R	R	R
1/1000	R	R	R	R	R
1/10000	9	1[illegible]	21	26	14

Globucid

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

Globucid	Kontrollen	1 1250	1 2500	1 5000	1 10000
Keime					
conc	R	R	P	R	R
1/10	R	R	R	R	R
1/100	R	R	R	P	R
1/1000	R	R	R	P	R
1/10000	6	[illegible]	[illegible]	R	R

---

1) Kolonien nur mit dem Plattenkulturmikroskop erkennbar

2) Bakterienrasen

Marfanil

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

Marfanil	Kontrollen	1:1250	1:2500	1:5000	1:10000	1:20000	1:40000	1:80000
Keime								
conc	+++	0	0	0	0	+++	+++	+++
1/10	++	0	0	0	0	++	++	++
1/100	188	0	0	0	0	172	248	228
1/1000	33	0	0	0	0	0	30	68
1/10000	12	0	0	0	0	0	4	7

Marfanil „B"

Novyscher Bazillus des malignen Ödems (B oedematiens)

1,5 Naphthalin disulfosaures Salz des Marfanil	Kontrollen	1:1250	1:2500	1:5000	1:10000	1:20000
Keime						
conc	+++++	0	0	+++++	+++++	+++++
1/10	++++	0	0	++	++++	++++
1/100	+++	0	0	0	0	+++
1/1000	++	0	0	0	braun	++
1/10000	26	0	0	0	0	+

Infiziert man umgekehrt Kleiderstoff mit den Bazillen und bringt diese infizierten Stoffetzen in einen Blutagar der Marfanil in Konzentrationen 1:5000 bis 1:25000 enthält so sieht man daß von diesen infizierten Tuchstückchen aus kein oder nur ein stark verzögertes Auswachsen erfolgt während dieselben Tuchstückchen in gewöhnliche Blutplatten eingebracht sehr rasch zur Entwicklung einer Unzahl von Keimen und Zerstörung des Blutes führen

Aus diesem Grunde ist immer wieder zu betonen daß ein Erfolg der Therapie der Anaerobierinfektionen mit Marfanil nur dann zu erwarten ist wenn diese Konzentrationen von 1:5000 bis 1:25000 Marfanil im Blut und in den Geweben durch regelmäßig wiederholte genügend hohe Marfanildosen im Abstand von 4—8 Stunden ohne Unterbrechung Tag und Nacht gegeben, für einige Tage gewährleistet ist Durch die lokale Anwendung des Marfanil (HCl Salz) sowie des schwerlöslichen Marfanil B oder des Marfanil Prontalbin Puders sowie anderer Marfanil Puder werden in den Wunden so hohe Konzentrationen erzielt daß kein Gasödembazillus mehr zur Entwicklung kommt Bei frühzeitiger Anwendung genügender Dosen kann man sogar bei Anwesenheit von 4—5 Gasödemkeimarten in der Wunde

jede Ausbreitung der Infektion unterbinden Bis zu 3 Stunden nach der Infektion ist durch lokale Marfanil Anwendung das Auskeimen der Sporen und die Entwicklung samtlicher bisher in Erdproben von uns untersuchter Gasödemkeime (Fraenkel, Novy, Pararauschbrand bazillen, Bacillus histolyticus, Bacillus Gigas) zu unterbinden, sechs Stunden nach der Infektion sind oft schon zahllose Keime entwickelt und in die Tiefe vorgedrungen, so daß zu diesem Zeitpunkt oder gar noch spater endgultige Heilerfolge nur sehr viel schwerer zu erzielen sind Bestreut man hingegen die Wunde innerhalb von 3 Stunden nach der Verletzung mit Marfanil Pudern, selbst wenn sie so schwer mit Gasodemkeimen enthaltenden Erden infiziert sind, daß schon 6 Stunden nach der Verletzung kein einziges Tier mehr durch Wund ausschneidung resp große intravenose Gasodemserumgaben zu retten ist, so rettet man schon den großten Teil der Tiere, selbst wenn man die gesamte Erde in der Wunde beläßt Schließt man aber an diese erste Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern bei der Wundausschnei dung 6 Stunden nach der Verletzung noch eine zweite Lokalbehand lung an, so sind in der Regel noch sämtliche gasodeminfizierten Tiere zu retten, ja sogar noch die weitaus meisten, bei denen die Wund ausschneidung nun erst 12 oder gar 24 Stunden nach der Verletzung erfolgte Die histologische Untersuchung der fruhzeitig mit Marfanil *Pudern behandelten Wunden zeigt, daß die Entwicklung der einge* säten Gasödemsporen ausbleibt, wahrend sie bei den Kontrollen oft schon 6 Stunden nach der Verletzung uberraschend weit fortge schritten ist und die Tiere innerhalb von 24 Stunden spätestens inner halb von 48 Stunden zum Erliegen bringt Die in der geschilderten Weise behandelten Wunden heilen in der Regel ohne jede Eiterbildung innerhalb von 4 Wochen mit glatter Narbenbildung aus, nur bei den Tieren, bei denen man ohne jede zusätzliche Wundausschneidung die Erde in der Wunde beläßt, zeigte sich gelegentlich Heilung unter Abszeßbildung oft heilt aber auch hier bei Marfanil Behandlung die Erde ein wie ein steriler Fremdkorper

Die Medien des Nahrbodens zum Nachweis der Sulfonamidwirkung sind von großer Bedeutung Die Wirkung ist im Plattenversuch viel leichter als in flussigen Nährböden zu erkennen Am leichtesten ist der Nachweis der Wachstumshemmung und Abtötung durch die Sul fonamide gegenuber Gonokokken und Meningokokken zu erbringen, hier sogar auch in flüssigen Nährboden, während bei den meisten an deren Keimen der Nachweis einer direkten Einwirkung der Sulfon amide mit den Methoden des üblichen Desinfektionsversuches in Bouillonröhrchen nicht überzeugend zu führen war Der Beeinflussung der Gonokokken durch die Sulfonamide in der Aszitesplatte hat Felke große Aufmerksamkeit zugewendet Felke macht fur einen

Teil der Versager sogar die verschiedene Resistenz der Gonokokken verantwortlich, er unterscheidet

Typ I, der bei 0,5 mg% Uliron C in der Aszitesplatte vollkommen im Wachstum gehemmt wird

Typ II wachst noch bei 0,5 mg%, aber schwacher als die Kontrollen, wird erst bei 1 mg% total gehemmt

Typ III wird von 0,5 und 1,0 mg% überhaupt nicht zum Teil auch nicht von 2 mg% gehemmt

Uliron C erweist sich sowohl gegenüber Gonokokken als auch gegenuber Meningokokken und vielen anderen Keimen im Plattenversuch als eins der in vitro am besten wirksamen Sulfonamide Uliron C zeigt im Plattenversuch dem Sulfapyridin und Sulfathiazol gegenuber eine klare Überlegenheit Wahrscheinlich braucht aus diesem Grunde von Uliron C auch nur ein relativ niedriger Blutspiegel erzielt zu werden um therapeutische Erfolge bei der Gonorrhoe zu erreichen

Felke berechnete aus den von Kuhnau fur Neo Uliron angegebenen Werten die Mittelwerte und fand bei *Schnellheilungen* der Gonorrhoe Werte von

5,7	5,8	5,9	5,9	6,2	6,3	mg%
6,6	6,6	6,7	7,4	7,9	8,9	

bei Schnellheilungen mit Uliron C Werte von

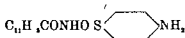
1,2	1,5	1,5	1,7	1,75	1,8	mg%
1,85	1,85	1,85	2,0	2,0	2,0	
2,15	2,25	2,25	2,25	2,25		

Alle Werte sind Mittelwerte pro Fall aus mehreren abendlichen Bestimmungen berechnet

Mit P A, S P und besonders Uliron C und den Sulfathiodiazolen konnten wir im Plattenversuch auch gegenuber Shiga Ruhrbazillen Typhus und Paratyphus B Bazillen sehr ausgesprochene Hemmungseffekte erzielen, so daß wir auf Grund dieser Beobachtung zu der Anwendung dieser Substanzen bei den genannten Infektionen rieten Gegenuber Kruse Shiga, Flexner und Y Ruhrbazillen erzielten wir im Plattenversuch mit Sulfathiazol und einigen Thiodiazolen Werte bis zu 1 20000 resp 1 40000 gegenüber Coli Typhus und Paratyphusbazillen liegen die Hemmungswerte nicht so hoch Arloing, Thévenot und Vallier sahen eine Entwicklungshemmung bei 7 verschiedenen Colistammen durch Sulfonamide ein vollkommener Wachstumsstillstand wurde aber selbst bei S A Konzentrationen von 3—5% noch nicht erzielt In flussigen Nahrböden beschrieben Rammelkamp und Jewell sowie Kauffmann und Schmith eine Wirkung von P A gegenuber den echten Kruse Shiga Ruhrbazillen, Flexner und Sonne Bazillen sowie auch gegenuber Typhus und Paratyphus

jede Ausbreitung der Infektion unterbinden Bis zu 3 Stunden nach der Infektion ist durch lokale Marfanil Anwendung das Auskeimen der Sporen und die Entwicklung samtlicher bisher in Erdproben von uns untersuchter Gasödemkeime (Fraenkel, Novy, Pararauschbrand bazillen, Bacillus histolyticus, Bacillus Gigas) zu unterbinden, sechs Stunden nach der Infektion sind oft schon zahllose Keime entwickelt und in die Tiefe vorgedrungen, so daß zu diesem Zeitpunkt oder gar noch spater endgultige Heilerfolge nur sehr viel schwerer zu erzielen sind Bestreut man hingegen die Wunde innerhalb von 3 Stunden nach der Verletzung mit Marfanil Pudern, selbst wenn sie so schwer mit Gasödemkeimen enthaltenden Erden infiziert sind, daß schon 6 Stunden nach der Verletzung kein einziges Tier mehr durch Wund ausschneidung resp große intravenose Gasödemserumgaben zu retten ist, so rettet man schon den großten Teil der Tiere, selbst wenn man die gesamte Erde in der Wunde beläßt Schließt man aber an diese erste Lokalbehandlung mit Marfanil Pudern bei der Wundausschnei dung 6 Stunden nach der Verletzung noch eine zweite Lokalbehand *lung an so sind in der Regel noch samtliche gasodeminfizierten Tiere* zu retten, ja sogar noch die weitaus meisten, bei denen die Wund ausschneidung nun erst 12 oder gar 24 Stunden nach der Verletzung erfolgte Die histologische Untersuchung der fruhzeitig mit Marfanil Pudern behandelten Wunden zeigt daß die Entwicklung der einge saten Gasödemsporen ausbleibt, wahrend sie bei den Kontrollen oft schon 6 Stunden nach der Verletzung überraschend weit fortge schritten ist und die Tiere innerhalb von 24 Stunden spatestens inner halb von 48 Stunden zum Erliegen bringt Die in der geschilderten Weise behandelten Wunden heilen in der Regel ohne jede Eiterbildung innerhalb von 4 Wochen mit glatter Narbenbildung aus, nur bei den Tieren, bei denen man ohne jede zusatzliche Wundausschneidung die Erde in der Wunde beläßt, zeigte sich gelegentlich Heilung unter Abszeßbildung oft heilt aber auch hier bei Marfanil Behandlung die Erde ein wie ein steriler Fremdkorper

Die Medien des Nahrbodens zum Nachweis der Sulfonamidwirkung sind von großer Bedeutung Die Wirkung ist im Plattenversuch viel leichter als in flüssigen Nährboden zu erkennen Am leichtesten ist der Nachweis der Wachstumshemmung und Abtotung durch die Sul fonamide gegenuber Gonokokken und Meningokokken zu erbringen, hier sogar auch in flüssigen Nährböden während bei den meisten an deren Keimen der Nachweis einer direkten Einwirkung der Sulfon amide mit den Methoden des üblichen Desinfektionsversuches in Bouillonröhrchen nicht uberzeugend zu fuhren war Der Beeinflussung der Gonokokken durch die Sulfonamide in der Aszitesplatte hat Felke große Aufmerksamkeit zugewendet Felke macht für einen



in Dextrose Glyzerin Bouillon eine stärkere Hemmungswirkung als P A gegenüber Tuberkelbazillen, ist jedoch nach unseren Ergebnissen ebenfalls dem Sulfathiazol weit unterlegen, neben den Sulfathiazolen zeigten im Gegensatz zu P A, S P und zahllosen anderen Sulfon amiden nur noch Sulfathiodiazolverbindungen und chemisch ver wandte Derivate eine bemerkenswerte Wirkung gegenuber Tbc Ba zillen Gegenüber den Vogel Tuberkelbazillen beobachtete Rist eine hemmende Wirkung von P A und besonders von p Diaminodiphenyl sulfon Eine Einwirkung der Sulfonamide auf Aktinomyzeskulturen stellten Guthing und Gebhardt fest

Die Hemmungswirkung welche P A und andere Sulfonamide auf Bakterien ausuben, tritt gewohnlich erst nach einigen Stunden Ein wirkung in Erscheinung, bei Überimpfung von Keimen, die schon vor her mit P A in Berührung waren, kann diese Hemmungswirkung so fort einsetzen, wenn sie in ein neues P A enthaltendes Medium über impft werden Chandler und Janeway nehmen eine Steigerung der P A Wirkung durch die spezifischen Antikorper an

White und Parker haben angegeben, daß P A bei 39° eine wesentlich stärkere bakterizide Wirkung aufweist als bei 37° Als Parasiten wurden Kulturen von Streptokokken Stamm C 203 (Lancefield Gruppe A Typ I nach Griffith) benutzt welche auf Pepton Glukosenährböden gezüchtet worden waren Das zugesetzte P A bzw S P wies Konzentrationen zwischen 1 100 u 1 5000000 auf Die Temperaturen lagen zwischen 30 und 39° Die Erreger wurden schon 48 Stunden vorher in die zu untersuchende Temperatur gebracht, um mögliche Fehler auszuschalten Es ergab sich daß P A bei 30° nur in Konzentrationen uber 1 100 wirksam ist bei 36° liegt die Grenze bei 100 mg% Gehalt und bei 39° genügen schon 10 mg% S P verhielt sich ahnlich wie P A Auch nach den Untersuchungen von Neter wirkt P A. gegenüber hämolytischen Streptokokken und Enterokokken bei 43° bedeutend stärker als bei 37° C Schreiber fand P A, S P Prontosil rubrum Rubiazol Cibazol Uliron und Marfanil (Mesudin) gegenuber hamolytischen Streptokokken bei 40° C wirksamer als bei 37° C weit uberlegen war allen anderen Substanzen das Marfanil Daß bei 40 resp 41° C viele Keime durch die Sulfon amide stärker geschädigt werden als bei 37°, hangt nach unseren Beobachtungen aber zum Teil damit zusammen daß das Wachstums optimum der geprüften Stämme bei 36° resp 37°, z T noch darunter liegt denn auch in den Kontrollplatten ohne Sulfonamide war bei 40° und daruber das Wachstum der Keime schlechter als bei 37°

Möglicherweise durfen wir in diesen Beobachtungen eine Bestäti

B Bazillen, starker wirkten S P S Th und Sulfamethylthiazol, letztere sogar in Urin und Blut oft nicht nur hemmend, sondern abtötend Es sei in diesem Zusammenhang erwahnt, daß auch die Entamoeba histolytica durch S A in ihrem Wachstum gehemmt wird Wirksamer als S P, S Th, Sulfaguanidin und Sulfapyrimidin war P A (Rodaniche und Kirsner, Chang) Gegenuber Staphylokokken entfaltet Sulfathiazol die relativ beste Hemmungswirkung, jedoch bleiben die Werte bei allen Sulfonamiden noch weit hinter der Streptokokken und Pneumokokkenwirkung zuruck Ivanovics stellte in Vergleichsversuchen noch folgende Hemmungswerte fest

P A	1 21000
S P	1 48000
Uliron	1 44000
Sulfathiazol	1 49000

So hohe Werte haben wir jedoch bei den von uns gepruften virulenten Staphylokokkenstammen bei unserer Versuchsanordnung nie gefunden

Die gute in vitro Wirkung des Uliron C und anderer Sulfonamide im Plattenversuch auf Meningokokken läßt an seine prophylaktische Anwendung in kleinen Dosen fur 2—3 Tage denken bei solchen Personen die bei Ausbruch einer Epidemie mit Erkrankten zusammen waren Ob Marfanil und seine Derivate, die auf der Lofflerschen Serumplatte das Wachstum von Di Bazillen hemmen, in kleinen Dosen verabreicht, bei Diphtherie Bazillentragern und bei schwerer Diphtherie zusatzlich zur Serumbehandlung von Nutzen sind, ist von der Klinik noch nicht genugend erprobt worden Hess bestätigte 1942 die Feststellung der Marfanilwirkung an zahlreichen weiteren geprüften Diphtheriestammen Amersbach hat den Eindruck gewonnen, daß es durch Einblasen von Marfanil Prontalbin Puder in die Nase von Diphtheriebazillentragern gelingt, dieselben schneller von ihren Bazillen zu befreien Durch Anwendung des Marfanil wurden ganz neuerdings bei Wunddiphtherie Erfolge erzielt (Zikowsky) Es dürfte kaum zweifelhaft sein daß dadurch genau so wie in der Serumplatte eine Vermehrung der Bazillen und damit eine weitere Toxinproduktion eingeschrankt werden könnte Proteus wird durch S Th, S P und Sulfapyrimidin im Wachstum gehemmt, manchmal noch in Platten, die die wirksame Substanz in einer Verdünnung 1 100000 enthalten Carpenter und Gibbons berichten daß Konzentrationen 1 2500—1 10000 Uliron C (Disulon) auch das Wachstum von Mycobacterium leprae hemmten Auf Tuberkelbazillen übt von allen mir bisher bekannten Sulfonamiden das Sulfathiazol (Eleudron) eine überlegene Hemmungswirkung aus Nach Untersuchungen von Climenko entfaltete das Dodecanylsulfanilamid

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß bisweilen ein wesentlicher Unterschied besteht, ob die Platten sofort oder nach 2stündiger Bebrütung des flüssigen Blutgemisches ausgegossen werden, in entsprechenden Versuchen mit Streptokokken hatte sich die vorherige Bebrütung des flüssigen Blutgemisches teilweise noch wirksamer erwiesen, so daß man aus diesen Versuchen schließen könnte, daß den im defibrinierten Blut vorhandenen Leukozyten eine gewisse Mitwirkung zukommen könnte Bei Verwendung von leukozytenfreiem Serum treten diese Unterschiede nicht in Erscheinung Allerdings ist bei Verwendung von Serum anstelle von Blut das Wachstum der verschiedenen Gasbrandkeime schon an sich sehr viel schlechter als auf Blutplatten Die Feststellung, daß die Leukozyten zur Vollendung der Heilung bedeutungsvoll sind und bleiben, könnte dann auch erklären, warum der Hemmungs und Abtötungseffekt beim infizierten Tier und Menschen nicht allein von der an sich sehr wichtigen Konzentration der verwendeten Substanzen abhängt

Daß die verschiedenen Sulfonamide auf die verschiedenartigsten Bakterien eine einwandfrei nachweisbare Hemmungswirkung ausüben, ist eine unumstößlich sichergestellte Tatsache Nur in Ausnahmefällen handelt es sich bei den therapeutisch im Blut und in den Geweben zu erwartenden Konzentrationen um eine völlige Wachstumshemmung oder völlige Abtötung wie wir sie bisweilen gegenüber Streptokokken Pneumokokken, Meningokokken und besonders auch gegenüber den anaeroben Gasödemkeimen sehen Die Sulfonamide üben also auf die meisten Bakterien eine bakteriostatische, d h ihr Wachstum hemmende Wirkung aus aber keine desinfektorische, abtötende oder bakterizide Wirkung in einem nennenswerten Ausmaß Ich sehe darin einen grundlegenden Unterschied der Wirkung der Sulfonamide gegenuber den bisher bekannten Desinfektionsmitteln

Über die Hemmungswirkung hinaus muß aber noch ein sehr bedeutungsvoller Faktor in Rechnung zu setzen sein, denn wie könnte es sonst beispielsweise bei intraperitonealen Infektionen letzten Endes doch zu einer *völligen Befreiung des Korpers von den Keimen kommen* Wäre die Hemmungswirkung allein vorhanden müßte immer nach dem Aussetzen der Sulfonamidbehandlung ein Aufflammen der Infektion eintreten Das kann in der Tat der Fall sein wenn die Behandlung zu früh ausgesetzt wird und der zweite zur Heilung notwendige Faktor nicht genügend zur Geltung kommt Auch die von uns beobachteten Erscheinungen an Blutplatten könnten im wesentlichen bei oberflächlicher Beobachtung als Hemmungswirkung allein gedeutet werden Daß nach zweistündiger Einwirkung des flüssigen Gemisches Blut + Sulfonamid + Bakterien im Brutschrank gewöhnlich weniger Kolonien gezählt werden als dann wenn das Gemisch

gung fur die Tatsache sehen, daß es durch eine zusatzliche Fieberkur zur Sulfonamidtherapie z B bei der Gonorrhoe gelingt, zunächst therapieresistente Falle zur Ausheilung zu bringen, die jedoch durch eine Fieberkur allein nicht zu heilen sind Auch bei Endocarditis lenta sind solche Beobachtungen vereinzelt mitgeteilt worden

Um festzustellen, ob die Einwirkung der zu prufenden Substanz besser war, wenn eine mehrstundige Bebrutung des flussigen Blutbakteriengemisches erfolgte, ehe das Blut zu Agarplatten ausgegossen wurde oder ob die Hemmung auf die Bakterien die gleiche war, wenn das Gemisch sofort zu Platten ausgegossen wurde, sind nachstehende Versuche angesetzt worden

Fraenkel Welch Bazillus

Prufsubstanz u Konzentration derselben in der Blutagarplatte		Das defibrinierte Kaninchenblut nach Zusatz der Prufsubstanz sofort zu Agarplatten ausgegossen Keimzahl der Platten nach 48Std anaerober Bebrutung (1 ccm Blut + 9 ccm Agar)	Blutplatte erst 2 Std nach Bebrutung v Blut + Sulfonamid + Fraenkel Bazillus zu Platten ausgegossen Keimzahl der Platten nach 48Std anaerober Bebrütung
Prontalbin	1 1000	mehr als 200 Kolonien/qcm	1 1000 16 Kolonien/qcm
Uhron C	1 2500	200	1 2500 62 "
Marfanil	1 5000	0	1 5000 0 "
	1 10000	100 "	1 10000 3 "
Kontrolle		∞	∞

In allen Platten außer denen die Marfanil enthalten totale Hämolyse

Genau entsprechender Versuch mit Para Rauschbrand

Prontalbin	1 1000	mehr als 100 Kolonien/qcm	mehr als 100 Kolonien/qcm
Uhron C	1 1000	70	38 "
Marfanil	1 [illegible]000	0	0
	1 10000	15	0 "
Kontrolle		über 200	über 200

Entsprechender Versuch mit Rauschbrand

		Sofort	Nach 2 Stunden
Prontalbin	1 [illegible]00	0 Kolonien "	1 10000 0 Kolonien
	1 5000		
Uhron C	1 5000	3	1 10000 0
Marfanil	1 10000	0	1 10000 0 "
Kontrollen		20 und [illegible]2 Kolonien	

Entsprechender Versuch mit Tetanus

Prontalbin	1 5000	0 Kolonien	1 5000 0 Kolonien
Uhron C	1 10000	0	1 10000 0
Marfanil	1 10000	0 "	1 10000 0
Kontrollen		23 und 2[illegible] Kolonien	

Keime verantwortlich, eine bestimmte Vermehrungsgeschwindigkeit der Keime soll nach diesen Untersuchungen die beste Möglichkeit für das direkte Angreifen der Sulfonamide an den Keimen bieten, bei zu rascher Vermehrung der Keime im flüssigen Nährboden kann sich der Sulfonamideffekt nicht so auswirken, daß er deutlich in Erscheinung tritt Auf Grund ihrer Überlegungen versuchen die Autoren auch die gelegentlich von Tréfouel, Nitti und Bovet u a gemachte zweite paradoxe Erscheinung zu erklären, daß Infektionen mit virulenten Keimen experimentell bisweilen besser beeinflußbar sind als andere mit weniger virulenten, außerdem akute besser als chronische

Einen weiteren Hinweis auf das direkte Angreifen der S A an den Bakterien ergeben die Beobachtungen über morphologische Veränderungen der im Reagenzglas oder im Tierkörper mit S A in Berührung gekommenen Bakterien Morphologische Veränderungen von Streptokokken haben wir bei prontosilbehandelten Tieren beobachtet z B Blähformen und Zwergformen Bei marfanilbehandelten Tieren, die mit Fraenkelbazillen und anderen Gasödemkeimen infiziert worden waren traten sehr auffällige Degenerationsformen auf Bazillen von sehr verschiedener Größe mit Verzweigungen, Vakuolen usw bei pararauschbrandinfizierten, marfanilbehandelten Tieren waren bisweilen die auch sonst schon bekannten Fadenbildungen häufig Die Bildung von Riesenformen, 4—5mal so große Bazillen wie normal hat Rieder neuerdings nach S A Behandlung von Fraenkel Bazillen Infektionen beschrieben Nach den Untersuchungen von Strugger gelingt es, mit der Acridinorange Färbung im Fluoreszenzmikroskop tote von lebenden Bakterien zu unterscheiden, die lebenden erscheinen in grünem Licht die toten kupferfarben Nach Gärtner gelingt es auch mit dieser Methode das direkte Angreifen der Sulfonamide an den Bakterien nachzuweisen Bei Konzentrationen von 1 3333 ergab sich z B gegenüber

Bacterium coli	Kontrollen	lebend
	Prontosil	fast alle tot
	Pyrimal	fast alle tot
	Eleudron	alle tot
	Tibatin	alle tot

Morphologisch feststellbare Veränderungen verschiedener Bakterienarten unter Sulfonamideinwirkung beschrieben auch Gay und Clark, Fleming Street und Miles Telling und Oliver McIntosh und Whitby, Stacey und Schlüchterer Stickl und Gärtner beschrieben sie neuerdings bei Ruhrbazillen Blaich sowie Von Kennel Kimmig und Lemke bei Gonokokken Gärtner konnte an S A behandelten Bakterien im Übermikroskop Membrandefekte nachweisen

sofort zu Blutplatten verarbeitet wird, konnte so gedeutet werden, daß die Keime von Leukozyten phagozytiert werden oder aber daß in diesem Gemisch Zusammenballungen von Bakterien auftreten und nun beim Ausgießen das Vorhandensein von weniger Keimen nur vorgetäuscht wird Aber niemals kann auf diese Weise erklart werden daß nach Ausgießen des erwähnten Gemisches von defibriniertem Blut + Sulfonamid + Bakterien nach zweistundiger Bebrutung bisweilen keine einzige Kolonie mehr auswächst

Schon die Beobachtungen uber die Hemmung der Bakterien durch Sulfonamide in der Blutplatte zeigen uns, daß fur die Heilung der Infektionen beim Tier und Menschen durch die S A noch andere Faktoren in Rechnung gesetzt werden mussen, denn sonst mußten ja die vielen schon lange bekannten und im Reagenzglas gegenuber Bakterien noch viel wirkungsvolleren Desinfektionsmittel auch chemotherapeutisch gut wirksam sein Bevor wir aber der Frage nachgehen, ob wir noch weitere Anhaltspunkte fur das direkte Angreifen der S A an den Bakterien nachweisen konnen oder welche sonstigen Faktoren fur den Heilungsvorgang am infizierten Organismus durch die S A noch in Betracht gezogen werden müssen, sei noch auf eine Besonderheit aufmerksam gemacht, die sich bei den Versuchen über den Nachweis der Keimhemmung ergab

Der Streptokokkenstamm W, der bei starker Keimeinsaat bisweilen uberhaupt keine Beeinflussung im Plattenversuch zeigte, ließ eine Hemmung z B in einem Versuch bei Kulturverdunnungen 1 400 nur in den Platten erkennen die relativ große Mengen des Präparates enthielten bei Anwendung einer Kulturverdunnung 1 4000 zeigten die Uliron Praparate jedoch eine völlige Wachstumshemmung Diese Abhängigkeit der Wachstumshemmung von der Anzahl der eingesaten Keime ist sehr bemerkenswert **Colebrook** war der erste, der auf diese merkwurdige Tatsache hinwies **Colebrook**, **Buttle** und **O Meara** stellten fest, daß 10 mg% P A das Wachstum einer kleinen Einsaat von Streptokokken in Bouillon verhindert, 1000 mg% das Wachstum bei einer Einsaat von 300000000 Streptokokken nicht hemmten, aber eine Wirkung gegenuber 1/10 dieser Zahl ausübten Auch **L K Wolff** und **Julius** haben sich sehr eingehend mit der nur schwer verständlichen Frage beschäftigt und bestätigten zunächst unsere alten Befunde daß in gewöhnlichen Nährböden selbst mit hohen Konzentrationen von Prontosil und auch P A keine nennenswerte Keimabtötung festzustellen ist, daß hingegen bei mäßiger Keimeinsaat *im Blut ganz im* Gegensatz zu den üblichen Desinfektionsmitteln ein außer Frage stehender Effekt vorhanden ist Als Ursache fur diese scheinbar paradoxe Erscheinung machten die Autoren auf Grund vieler kurvenmäßiger Darstellungen und mathematischer Überlegungen die jeweilige Wachstumsgeschwindigkeit der

fizierten Tier verantwortlich gemacht werden, denn am infizierten Tier tritt der Erfolg schon viel früher ein, oft schon in Stunden Lockwood sowie auch King, Henschel und Green sahen außer einer Hemmungswirkung des P A gegenuber β hämolytischen Streptokokken auch ein Auswachsen zu abnorm langen Ketten Sie vermuten, daß der normale Teilungsvorgang der Kokken gestört ist

Auch die Klinik hat inzwischen viele dementsprechende Beobachtungen wie sie hier im Experiment beschrieben sind, gesammelt Nach einmaligen peroralen Gaben von Sufathiazol wurden nach Miescher folgende maximale Blutwerte beim Menschen gesehen

1 g	2,8 % mg
2 g	6 75 % mg
3 g	8,2 % mg
5 g	9 7 % mg

70—80 % der eingenommenen Menge wurden in den ersten 24 Stunden im Harn au geschieden Zwischen erreichter Blutspiegel hohe und therapeutischem Erfolg ergab sich jedoch nur ein lockerer Zusammenhang

Zwischen den in vitro nachweisbaren Hemmungswirkungen und den im Experiment und der Klinik erzielbaren Heilerfolgen ergeben sich z T sogar erhebliche Differenzen die sich teilweise mit abweichenden Resorptionsverhaltnissen und anderen Faktoren erklaren uns aber noch keineswegs in jeder Hinsicht restlos klar sind Daß beispielsweise die Sulfonamide im Vergleich zu den in vitro erzielbaren guten Hemmungswerten gegenuber Pneumokokken an der mit Pneumokokken infizierten weißen Maus keine so eklatanten Heilerfolge ergeben wie wir sie beispielsweise bei den Streptokokken infektionen sehen und wie es auf Grund der im Plattenversuch zu erzielenden Ergebnisse zu erwarten wäre beruht m E darauf daß Mause gegenuber Pneumokokkeninfektionen so ganz außerordentlich empfindlich sind Daß Uliron C welches im Hemmungsversuch gegen uber Meningokokken und auch im Tierversuch mindestens ebenso gute Erfolge zeigt wie P A, S P und S Th in der Therapie der Meningitis epidemica beim Menschen etwas weniger wirksam ist ergibt sich m E aus der Tatsache daß Uliron C schlechter in den Liquor ubergeht als diese und auch schon in kleinen Dosen beim Menschen häufiger zu Cyanosen Veranlassung gibt

Nach einer anderen Theorie uber den Wirkungsmechanismus der Sulfonamidverbindungen sollen Streptokokken der Zerstorung durch das von ihnen gebildete Peroxyd anheimfallen weil angeblich das Prontosil und die daraus entstehenden Derivate (Hydroxylaminderivate) die Zerstörung der Peroxyde durch Katalase hemmen (Locke Main Shinn und Mellon) Da die Peroxyde jedoch im flussigen Nährboden auch nicht fortgeschafft werden und Prontosil hier doch

West und Coburn wirkt S P ferner den wachstumsfordernden Eigenschaften von DPN (diphosphor pyridine nucleotide) und Nikotinsäure auf Staphylokokkus aureus entgegen Neter stellte fest, daß P A, S P, S Th und andere Sulfonamide die Entwicklung phagenresistenter Staphylokokken und Ruhrbazillen verhinderten resp verzögerten

Neufeld und Bar glauben auf Grund ihrer Untersuchungen, daß die Sulfonamide im Körper zu Stoffen umgewandelt werden, die die merkwürdige Eigenschaft haben, Bakterien zu Phagozytose vorzubereiten, und zwar ohne sie dabei zu töten oder sonst sichtlich zu schädigen Sie würden danach entsprechend den von Denys entdeckten Bakteriotropinen wirken, d h entsprechend den spezifisch phagozytoseanregenden Antikörpern der antibakteriellen Immunsera Zwischen antibakteriellen Immunseren und den Sulfonamiden besteht meines Erachtens aber der grundlegende Unterschied, daß Immunsera in den geschilderten Plattenversuchen niemals zu einer Hemmung des Bakterienwachstums führen, wie es die Sulfonamide zum Teil in sehr ausgesprochenem Maße tun, z B gegenüber Strepto-, Pneumokokken und Gasödemerregern Interessant dürfte in diesem Zusammenhang auch eine Beobachtung von McCarty sein, wonach p Aminobenzoesäure die antibakterielle Wirkung von Sulfathiazol in frischem defibriniertem Blut aufhebt, aber keinen Einfluß auf Pneumokokkenantikörper ausübt

Neufeld nimmt an daß es sich bei den in vitro wirksamen Stoffen um eine zufällige Nebenwirkung handelt, was ich aber auf Grund der ausgesprochen hohen Wirkung einiger Substanzen wie z B des Marfanil gegenüber Gasödemkeimen nicht annehmen möchte da teilweise — wenn auch längst nicht immer — die Hemmungswirkung im Plattenversuch bei vielen Sulfonamiden mit der Heilwirkung am infizierten Tier ungefähr parallel geht.

Daß sich zwischen den in vitro erzielbaren Ergebnissen und dem Wirkungsgrad der entsprechenden Präparate am infizierten Tier keine völligen Parallelen finden, kann nur immer wieder betont werden Denn gerade der im Plattenversuch so schwer beeinflußbare Streptokokkenstamm W zeigte eine ganz ausgezeichnete chemotherapeutische Beeinflußbarkeit im Tierversuch mit Prontosil und Prontalbin Auch von Bürgers wurde die nicht vorhandene Parallelität zwischen in vitro und Tierversuch mehrfach ausdrücklich betont, Bürgers konnte in seinen Untersuchungen ferner die Feststellung machen, daß unter Einwirkung von Sulfonamiden bei Weiterimpfung der verschiedenen Streptokokkenstämme diese nach Tagen bisweilen überraschend abrissen Auch in dieser Beobachtung ist ein direktes Angreifen der Sulfonamide an den Kokken zu sehen Diese Erscheinung kann aber nicht allein für den therapeutischen Erfolg am in-

nicht angewiesen sind und deshalb nur auf ganz bestimmte Sulfonamide wie Marfanil und seine Derivate ansprechen

Möglicherweise muß man auch daran denken, daß bei der Sulfonamidbehandlung aus dem Blutfarbstoff entstehende Substanzen für die Erklärung des Wirkungsmechanismus mit herangezogen werden könnten Daß gewisse Blutstoffderivate gegenüber Bakterien eine Hemmungswirkung entfalten können, ist von Kämmerer schon 1914 mitgeteilt worden Eines dieser Derivate, das Mesohämatin, ließ nach unserer Feststellung auch an streptokokkeninfizierten Mäusen eine gewisse Wirkung erkennen

Ein besonderes Interesse und weitere Bearbeitung verdient auch die Ansicht daß die Toxine der Bakterien durch die genannten Verbindungen abgebunden und wirkungslos gemacht werden Dafür könnte die auch von uns mehrfach gemachte Beobachtung sprechen daß in den Blutplattenkulturen bei sehr stark hämolysierenden Stämmen keine Hämylose in Gegenwart von Uliron oder Uliron C eintrat, *obwohl noch lebende Kokken durch Abimpfung nachweisbar* waren Dies kann aber auch darauf beruhen daß die geschädigten Streptokokken in ihrer Toxinproduktion gehemmt sind Über die Feinheiten dieser Vorgänge werden aber erst weitere Arbeiten endgültige Aufklärung bringen können Auf die Möglichkeit der Abbindung von Toxinen, insbesondere Hämolysin und Leukozydin wies Levaditi als erster hin Auch gegenüber den Endotoxinen der Shiga und Flexner Ruhr zeigen nach den Untersuchungen von Levaditi einige Sulfonamide und Sulfone eine Wirkung Nach Gross Cooper und Lewis entfalten Prontosil rubrum und P.A nur eine geringe Hemmungswirkung gegenüber Hämolysin von Streptokokken und Staphylokokken hingegen eine deutliche Wirkung das Prontosil solubile Auch Osgood nahm eine Neutralisation der Toxine der β hämolytischen *Streptokokken* als *Hauptwirkung* an Carpenter Hawley und Barbour die Mäuse tödliche Giftmengen hergestellt aus Gonokokken injizierten, konnten die Vergiftung durch entsprechende Mengen von P.A. verhüten Mischten sie *Gonokokkentoxin* und P.A und injizierten diese Mischung Mäusen so überlebten von 295 Mäusen 75% während alle Kontrollen die nicht mit P.A versetztes Toxin erhielten starben Auch Toxine von hämolytischen Staphylokokken konnten sie in vitro durch P.A inaktivieren Nach intraperitonealer Injektion von Toxin P.A Gemisch überlebten von 630 Mäusen 92% 19% Kontrollen hingegen starben sämtlich Ähnlich war das Ergebnis mit den Toxinen des Fraenkel Welch Gasbrandbazillus Prontosil solubile verhinderte bei 87 7% von 440 Mäusen den Tod nach Vergiftung mit Staphylokokkentoxin, bei 77,5% von 80 Mäusen die Vergiftung mit Toxinen *hämolytischer Streptokokken ferner* wurde bei über 80% der Mäuse die mit Toxin des Fraenkel Gas

keine erhebliche Wirkung entfaltet, ist die Richtigkeit dieser Annahme zur alleinigen Erklärung der Sulfonamidwirkung am infizierten Tier sehr unwahrscheinlich Außerdem machen Fuller und Maxted *darauf aufmerksam daß einige Stämme von Streptokokken überhaupt* keine Peroxyde bilden und daß es unter letzteren solche gibt, die gegen P A empfindlich sind Mayer, Marshall, Shaffer und Rosenthal sprechen die Vermutung aus, daß beim P A nicht dieses selbst für die bakterizide Wirkung verantwortlich ist, sondern ein Oxydationsprodukt Nach Mayer erwies sich das Hydroxylaminderivat



des P A in vitro 100mal wirksamer als P A selbst Nach Untersuchungen von Bratton, White und Marshall ist p'Hydroxylaminbenzolsulfamid gegenüber β hämolytischen Streptokokken höchstens 10mal wirksamer als P A Dieses Hydroxylaminderivat und andere Oxydationsprodukte sind jedoch sehr unbeständig Sie sollen auch in der Richtung wirken, daß sie Hämoglobin in Methämoglobin verwandeln (Marshall Locke Mellon, Bratton, White und Marshall, Heubner) Nach neueren Untersuchungen von Julius und Winkler ist es nicht wahrscheinlich, daß ein Oxydationsprodukt des p Aminophenylsulfonamids — etwa das entsprechende Hydroxylamin — die wirksame Substanz sei Fodor und Neumann haben gezeigt, daß p Aminobenzolsulfonamid (Deseptyl) bei damit behandelten kreislaufgesunden Menschen die von ihnen als Reduktionszeit bezeichnete Größe — spektroskopisch gemessen am Verschwinden des Oxyhämoglobinstreifens in der Haut eines abgeschnürten Gliedes — sehr beträchtlich verkürzt Die Reduktionszeit kehrte nach 4—5 Tagen, wenn das Präparat völlig ausgeschieden ist, zur Norm zurück An das Bestehen dieser Erscheinung knüpfen sie eine Reihe von Hypothesen über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide

Feinstone, Williams und Florestano stellten fest, daß orto und meta Isomere des P A ebenso von Streptokokken aufgenommen wurden wie das P A selbst, obwohl bekanntlich nur das letztere eine bakteriostatische Wirkung entfaltet

Baumgärtel hält es für möglich, daß die meisten mit p Aminobenzoesäure interferierenden Sulfonamide wie z B P.A, S P S Th, die Sulfathiodiazole (Globucid u a), Sulfapyrimidin u a m dadurch therapeutisch wirksam werden, daß sie den fakultativen Anaerobiern wie Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken der Coli, Typhus Ruhrgruppe die zur Anaerobiose notwendige p Aminobenzoesäure entziehen während die obligaten Anaerobier hingegen auf die Gegenwart von p Aminobenzoesäure

nicht angewiesen sind und deshalb nur auf ganz bestimmte Sulfonamide wie Marfanil und seine Derivate ansprechen

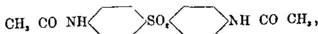
Möglicherweise muß man auch daran denken daß bei der Sulfonamidbehandlung aus dem Blutfarbstoff entstehende Substanzen für die Erklärung des Wirkungsmechanismus mit herangezogen werden könnten Daß gewisse Blutstoffderivate gegenüber Bakterien eine Hemmungswirkung entfalten können ist von Kämmerer schon 1914 mitgeteilt worden Eines dieser Derivate, das Mesohämatin, ließ nach unserer Feststellung auch an streptokokkeninfizierten Mäusen eine gewisse Wirkung erkennen

Ein besonderes Interesse und weitere Bearbeitung verdient auch die Ansicht, daß die Toxine der Bakterien durch die genannten Verbindungen abgebunden und wirkungslos gemacht werden Dafür könnte die auch von uns mehrfach gemachte Beobachtung sprechen, daß in den Blutplattenkulturen bei sehr stark hämolysierenden Stämmen keine Hämylose in Gegenwart von Uliron oder Uliron C eintrat obwohl noch lebende Kokken durch Abimpfung nachweisbar waren Dies kann aber auch darauf beruhen daß die geschädigten Streptokokken in ihrer Toxinproduktion gehemmt sind Über die Feinheiten dieser Vorgänge werden aber erst weitere Arbeiten endgültige Aufklärung bringen können Auf die Möglichkeit der Abbindung von Toxinen insbesondere Hämolysin und Leukozydin wies Levaditi als erster hin Auch gegenüber den Endotoxinen der Shiga und Flexner Ruhr zeigen nach den Untersuchungen von Levaditi einige Sulfonamide und Sulfone eine Wirkung Nach Gross, Cooper und Lewis entfalten Prontosil rubrum und P A nur eine geringe Hemmungswirkung gegenüber Hämolysin von Streptokokken und Staphylokokken, hingegen eine deutliche Wirkung das Prontosil solubile Auch Osgood nahm eine Neutralisation der Toxine der β hämolytischen Streptokokken als Hauptwirkung an Carpenter Hawley und Barbour, die Mäusen tödliche Giftmengen hergestellt aus Gonokokken, injizierten konnten die Vergiftung durch entsprechende Mengen von P A verhüten Mischten sie Gonokokkentoxin und P A und injizierten diese Mischung Mäusen so überlebten von 295 Mäusen 75% während alle Kontrollen, die nicht mit P A versetztes Toxin erhielten, starben Auch Toxine von hämolytischen Staphylokokken konnten sie in vitro durch P A inaktivieren Nach intraperitonealer Injektion von Toxin P A Gemisch überlebten von 630 Mäusen 92% 195 Kontrollen hingegen starben sämtlich Ähnlich war das Ergebnis mit den Toxinen des Fraenkel Welch Gasbrandbazillus Prontosil solubile verhinderte bei 87,7% von 440 Mäusen den Tod nach Vergiftung mit Staphylokokkentoxin, bei 77 5% von 80 Mäusen die Vergiftung mit Toxinen hämolytischer Streptokokken ferner wurde bei über 80% der Mäuse, die mit Toxin des Fraenkel Gas

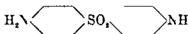
brandbazillus und Botulinus Toxin vergiftet wurden, der Tod verhindert Andere Autoren wiederum, Gross und Cooper sowie Huntington, konnten auf isoliertes Hämolysin und Fibrinolysin der hämolytischen Streptokokken keine Einwirkung erzielen Osgood und Powell vermißten auch eine Wirkung von P A auf Diphtherie und *Tetanustoxine Uns selbst gelang es nicht, mit dem bei Gasödem*infektionen gut wirksamen Marfanil die Toxine der Gasodemerreger (Fraenkel, Pararauschbrand, Novy Bazillen) in vitro unwirksam zu machen Saker konnte keine Hemmungswirkung der Sulfonamide auf die bakteriotoxische Entzundung nachweisen

Nach Mitteilungen von Roux und Chevé verloren an Sulfonamide gewohnte Meningokokken ihre Virulenz fur Mause Nach Untersuchungen von Kimmig ging die Virulenz der auf sulfonamidhaltigen Nährboden gezüchteten Gonokokken restlos verloren, eine Übertragung auf die Urethra blieb erfolglos, in keinem Fall gelang es, *mit ihnen noch das klinische Bild der Gonorrhoe zu erzeugen* Wenn das zutrafe konnten Sulfonamide also nicht nur fur die Dauer ihrer Einwirkung die Infektiositat bestimmter Bakterien herabsetzen, sondern sogar fur lange Zeit danach oder dauernd Diese Ergebnisse bedurfen aber noch weiterer Nachprufung Bei der Zuchtung auf sulfonamidhaltigen Nahrboden gelang es, einzelne Gonokokkenstamme allmahlich an erhohte Sulfonamidkonzentrationen zu gewöhnen Man vermutete daß man in der Klinik gelegentliche Versager der Sulfonamidtherapie durch Gonokokkenstämme erklaren konnte, die durch Unterdosierung an Sulfonamide gewöhnt worden seien Überraschenderweise aber zeigten nun die Untersuchungen Kimmigs, daß solche auf Platten selbst an hohere Sulfonamidkonzentrationen gewöhnte Stamme uberhaupt nicht pathogen waren Mit diesen sogenannten gefestigten Stammen gelang es nicht mehr das Bild einer Gonorrhoe zu erzeugen, selbst durch Zusatze von Para Aminobenzoesaure war ihre Virulenz nicht wieder zu erreichen

Außer den Sulfonamiden, mit denen sich mittels der Blutplattenmethode ein direktes Angreifen auf die Bakterien nachweisen läßt, gibt es aber auch solche bei denen dieser Nachweis nur sehr unvollkommen oder gar nicht zu erbringen ist zu diesen gehoren Prontosil rubrum und Prontosil solubile mit denen nur gegenuber einigen Streptokokkenstammen ein Hemmungseffekt in der Platte nachweisbar ist, jedoch nicht gegenuber anderen Stammen gegen die sie im infizierten *Tier auch gut wirksam sind Ahnlich unwirksam erwies sich* in den von uns durchgefuhrten Plattenversuchen auch die Sulfonverbindung



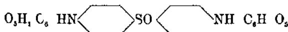
während die Sulfonverbindung



gut wirksam war

Bei p p Diacetyldiaminodiphenylsulfon entsteht die Wirkung offenbar durch Freiwerden des p,p Diaminodiphenylsulfons das eine hohe bakteriostatische Wirkung entfaltet diese Substanz direkt zu verabreichen ist unzweckmäßig weil sie zu schlecht verträglich ist Man muß sie deshalb in Verbindungen verabreichen, aus denen sie allmählich im Organismus abgespalten wird ohne daß toxische Nebenwirkungen auftreten

Beim Tibatin



kommt bei ausgezeichneter Verträglichkeit ein besonders hoher therapeutischer Effekt zustande Zwischen Tibatin und Diaminodiphenylsulfon bestehen in bezug auf Wirkung und Verträglichkeit so grundlegende Unterschiede daß man diese beiden Präparate auch nicht annähernd gleichsetzen darf Die Substanz ist im Plattenversuch nur wenig wirksam aber hochwirksam am infizierten Tier Man konnte daher annehmen daß auch hier die Wirksamkeit allein auf einer Spaltung zum Diaminodiphenylsulfon beruhe Dieser Deutung widerspricht aber nach pharmakologischen Untersuchungen von Hecht die bereits erwähnte unverhältnismäßig viel bessere Verträglichkeit des Tibatin, die viel größer ist als die der darin enthaltenen Sulfonmenge Der Unterschied zeigt sich auch darin daß Tibatin im Gegensatz zum Diaminodiphenylsulfon nicht mehr oder in kaum nennenswertem Umfang zur Bildung von Innenkörperchen führt Außerdem können wir bei besonderen Versuchsanordnungen doch eine direkte Einwirkung des Tibatin auf Streptokokken nachweisen ohne daß die Körperzellen des Makroorganismus erst eine Aufspaltung herbeiführen mußten Lassen wir z B Tibatin Verdünnungen 1 100 auf Streptokokken in Serumbouillon 24 Stunden einwirken so tötet die intraperitoneale Injektion von 1 ccm dieser Mischung keine Maus mehr, während der Ausgangskultur in gleicher Verdünnung sämtliche Kontrollen erlagen P A in der Konzentration 1 100 hatte dagegen noch nicht alle Streptokokken so weit geschädigt daß sie unschädlich waren, auch S Th Na erwies sich bei dieser Versuchsanordnung wesentlich weniger wirksam als Tibatin

Bei den Azoverbindungen hat man angenommen daß das p Aminophenylsulfonamid die eigentliche Wirksubstanz sei Nach

den Untersuchungsergebnissen von Schreiber u. a. ist aber auch dieser Unterschied zwischen Prontosil rubrum und dem p-Aminophenylsulfonamid in vitro nicht erheblich. Da außerdem aus den Azoverbindungen nur ein Bruchteil reduktiv gespalten wird, erklärt sich damit noch nicht, warum die Azoverbindungen sowohl am infizierten Tier wie auch bei menschlichen Streptokokkeninfektionen oft eine wesentlich bessere Heilwirkung entfalten als eine dem reduktiv abgespaltenen p-Aminophenylsulfonamid entsprechende (Gley und Girard u. a.). Daß die Azoverbindungen wirksamer sind, als der aus ihnen abspaltbaren Menge Pontalbin entspricht, beruht z. T. sicher darauf, daß diese Verbindungen wie z. B. das Prontosil rubrum in dem Entzündungsherd und im RES, also an den Stellen, in denen die Bakterien sich anreichern, gespeichert werden und so auch auf Grund physikalisch-chemischer Eigenschaften dieser Verbindungen eine besonders intensive Berührung mit den Erregern zustande kommt.

Es ist also wahrscheinlich, daß bei manchen am lebenden Tier gut wirksamen Substanzen die wirksamen Komponenten erst im Tierkörper entstehen, vielleicht sogar nur in den Entzündungszellen oder gar an den Bakterien, wenn sie sich unter optimalen Lebensbedingungen im tierischen oder menschlichen Organismus befinden. Dadurch würde sich vielleicht auch die besondere spezifische Wirkung einiger gerade in vitro fast unwirksamer Substanzen erklären, von denen der größte Teil den Makroorganismus fast unverändert hauptsächlich im Harn verläßt. Für die Ansicht von der Entstehung besonders wirksamer Substanzen konnte eine Reihe von Beobachtungen sprechen, z. B. daß stundenlang mit Prontosil rubrum in vitro vorbehandelte Streptokokken doch oft noch zur Infektion führen, selbst wenn Prontosil in Konzentrationen angewendet wurde, wie es im Blut oder in den Geweben des Organismus niemals auftreten konnte. Auch wirkte bei intraperitoneal infizierten Tieren die intraperitoneale Zuführung von Prontosil nicht besser, meist sogar schlechter als die intramuskuläre, subkutane oder orale Verabreichung. Ferner ist das Auftreten von Degenerationsformen der Kokken nur in vivo sehr ausgesprochen, niemals im selben Ausmaß auch in vitro. Bedenkt man schließlich, daß der Ausgangspunkt der Untersuchungen in vitro wirksame Azoverbindungen mit langem basischem Rest waren, so muß man erwägen, ob nicht ähnliche Verbindungen im Organismus aus den in vitro schwach oder ganz unwirksamen Substanzen entstehen konnten. Von einer reinen Desinfektionswirkung der Sulfonamide im infizierten Organismus kann also gar keine Rede sein.

Unter den von uns schon lange vor den Sulfonamiden geprüften Verbindungen hatten sich Goldpräparate als wirksam erwiesen, die sich sowohl in vitro von den Streptokokken als auch von den Reti-

euloendothelien im Organismus zu metallischem Gold reduzieren ließen, unwirksam waren diejenigen Verbindungen bei denen eine Reduktion durch die Streptokokken nur schwer oder gar nicht möglich war. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß der Reduktionswirkung auch bei den roten Prontosil Präparaten eine gewisse Bedeutung in dieser Hinsicht zukommt. Auch die entsprechende Nitroverbindung des P.A. wird nach Untersuchungen von Flynn und Kohl von Ratten sowie auch von Leberbrei rasch reduziert. Bei anderen Substanzen wie den Uliron Präparaten entsteht aber sicherlich kein P.A. als wirksames Reduktionsprodukt, diese Substanzen z. B. besonders Uliron C besitzen diese in vitro Wirkung gegenüber Streptokokken und anderen Keimen schon an sich, vielfach in stärkerem Ausmaß als das P.A., auf dessen Entstehen im Organismus einige Autoren die Wirkung aller Sulfonamidverbindungen glaubten zurückführen zu können, was nach den obigen Darlegungen mit größter Wahrscheinlichkeit nicht der Fall ist. Denn auch die in vitro feststellbare P.A. Wirkung ist viel zu gering, um damit die Wirkungsweise der Sulfonamide allein zu erklären. Eine Therapia magna sterilisans im alten Sinne ist damit nicht zu erklären. Die gute und dem P.A. in mancher Hinsicht überlegene Heilwirkung der Azoverbindungen wäre durch eine Abspaltung von P.A. aus diesen Substanzen allein nicht zu erklären, auch die klinische Feststellung nicht, daß Prontosil rubrum und Prontosil solubile gegenüber einigen Virusinfektionen, wie z. B. den schwarzen Pocken, im Gegensatz zu Prontalbin eine gute Wirksamkeit entfalten.

Prontosil rubrum wird im Harn bei Gegenwart z. B. von Kolibazillen ziemlich rasch durch Reduktion entfärbt. Die Abspaltung von P.A. nach Verabreichung von Prontosil rubrum innerhalb des Körpers wurde zuerst von Tréfouel, Mme Tréfouel, Nitti und Bovet beschrieben. Diese Autoren beobachteten auch als erste die in vitro Wirkung dieses Paraaminophenylsulfonamids. Doczy und Horvath wiesen auf folgende Beobachtung hin: Verabreicht man gesunden Kaninchen 20 ccm Prontosillösung und 20 Minuten später das stark reduzierende Natriumformaldehydsulfoxylat in Wasser gelöst (2 g in 20 ccm Aqua dest.), so erlangt das Serum rasch eine bakteriostatische Wirkung gegenüber Streptokokken. Außerdem ist bekannt, daß viele Streptokokken eine stark reduzierende Wirkung besitzen, ferner ließ sich auch in phagozytierenden und endothelialen Zellen eine deutliche Reduktionswirkung nachweisen.

Alle bisher erwähnten Tatsachen zeigen uns in verschiedener Richtung, daß ein direktes Angreifen der S.A. oder ihrer im Körper gebildeten Spaltprodukte an den Bakterien stattfindet, das in erster Linie in einer starken Entwicklungshemmung, ferner in morpholo

gisch nachweisbaren Veränderungen der Bakterien seinen Ausdruck findet, sowie ferner in verschiedenartigen Stoffwechselstörungen.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den bisher üblichen Desinfektionsmitteln und den Sulfonamiden besteht darin, daß diese im Gegensatz zu den bekannten Desinfektionsmitteln in bakterienschädigenden Konzentrationen keine eiweißfällende Wirkung besitzen. P.A.S.P.Na, S.Th.Na, Marfanil, Tibatin u. a. rufen — 1% ja selbst 5% zu Rinderserum zugesetzt — im Gegensatz zu Sublimat, Zephirol und anderen Desinfektionsmitteln keine Eiweißfällung hervor. Ferner unterscheiden sich die therapeutisch brauchbaren Sulfonamide und Sulfone von den bisher üblichen Desinfektionsmitteln und Mitteln, die zur Tiefendesinfektion im Körper empfohlen werden, wie Akridinderivate, Trypaflavin, Rivanol sowie Chinin, Vucin, Optochin u. a. dadurch, daß sie in bakterienwachstumshemmenden Konzentrationen die Leukozyten und Histiozyten nicht in ihren für die Infektionabwehr so wichtigen phagozytären Eigenschaften beeinträchtigen.

Injiziert man hämolytische Streptokokken Mäusen oder Kaninchen intramuskulär, so entwickelt sich eine Phlegmone, in deren Bereich die zelluläre Abwehr des Körpers um so geringer ist, je virulenter der Erreger ist. In vielen Fällen beobachtet man dann an den nicht behandelten Tieren im Bereich des phlegmonösen Prozesses eine fast völlige Agranulozytose. *Bei den mit Prontosil behandelten Tieren* sahen wir hingegen nach der Infektion ein ganz anderes Bild. Der Körper steht selbst sehr schweren Infektionen nicht mehr ganz hilflos gegenüber. Im Gegensatz zu den Kontrolltieren sieht man bei den behandelten Tieren eine Einwanderung von Leukozyten in den Stichkanal, die Bakterien scheinen für den Organismus harmloser, angreifbarer zu werden. Die hämolytischen Streptokokken sind anscheinend nicht mehr in der Lage, ihre Gifte im selben Umfange zu produzieren und die Leukozyten und histiozytären Zellen zu lähmen. Es kommt zu einer Abgrenzung der Infektion durch einen Leukozytenwall und zur Vernichtung der Keime durch Phagocytose und extrazelluläre Vorgänge. Die starke leukozytäre Reaktion kommt im Gegensatz zu den Kontrollen dann zustande, wenn viele Keime, die nun vernichtet werden müssen, zur Infektion verwendet wurden. Bei Infektion mit nur wenigen Keimen kann die leukozytäre Reaktion nur geringgradig sein (vgl. auch die Gasödemversuche S. 33 u. 34). Wäre der direkt abtötende Einfluß der Sulfonamide allein ausschlaggebend, so müßte in vitro z. B. in Bouillon mit Prontosil stundenlang vorbehandelte Kokken keine *Krankheit mehr erzeugen. In der Tat entsteht aber* nach der Infektion mit Streptokokken, die mit hohen Konzentrationen von Prontosil rubrum oder auch P.A. oder den Uliron-Präparaten vorbehandelt wurden, noch eine schwere fortschreitende Phlegmone. Man sieht allerdings zwischen Infektionen mit vorbehandelten und

nichtvorbehandelten Kokken einen vorübergehenden Unterschied wenn man den Ablauf der Entzündungsvorgänge sehr bald nach der Infektion histologisch verfolgt Bei der Infektion mit Prontosil vorbehandelten Streptokokken wandern auch Leukozyten auf den Infektionsherd zu und dringen in ihn ein, sehr bald aber fangen die Kokken an, in das umgebende Gewebe auszuschwärmen wenn nun nicht per os oder subkutan mit Prontosil weiterbehandelt wird Hammerschmidt hat die Wirkungsweise des Prontosil auf andere Weise zu erklären versucht Auch er bewertet die Mitwirkung der Leukozyten an der endgültigen Heilung sehr hoch Er sieht die Mitwirkung der Leukozyten aber weniger in phagozytären als vielmehr in humoralen Prozessen, in denen er antiagressinartigen Substanzen die entscheidende Bedeutung zuschreibt Hammerschmidt injizierte Mäusen subkutan Agar der mit Streptokokken infiziert war und sah nun unter Prontosilbehandlung einen starken Zustrom von Leukozyten, die, ohne zu phagozytieren als unpassierbarer Wall das Eindringen der Bakterien in den Körper verhinderten Demgegenüber drangen bei den nicht mit Prontosil behandelten Tieren die Bakterien hemmungslos in die Tiefe und überschwemmten den Körper Diese sehr interessante Deutung der Befunde Hammerschmidts wird zu weiteren Forschungen über den Wirkungsmechanismus anregen Ich halte es jedoch für wahrscheinlich daß sich diese Deutung Hammerschmidts aus seiner besonderen Versuchsanordnung ergibt Bei dieser werden in der Umgebung der im Agar ungehemmt von dem Leukozytenangriff wachsenden Bakterien so reichlich Gifte produziert daß um den Agar eine Leukozytentrümmerzone entsteht und nun die frei werdenden Enzyme schon extrazellular so wirken wie sonst auch bei der Phagozytose Hammerschmidt selbst hat auch phagozytäre Prozesse beobachtet, aber wie er betont erst nachdem der Kampf *zwischen Organismus und Kokken schon entschieden ist* Das aber ist m E eben gerade durch die besondere Versuchsanordnung von Hammerschmidt bedingt Daß die Phagozytose nicht immer leicht zu beobachten ist habe ich oft auch in eigenen Versuchen erfahren das liegt aber m E wesentlich daran, daß die Phagozytose und Verdauung gerade der Streptokokken oft erstaunlich rasch ablaufen und man gerade die richtige Phase erwischen muß Führt man die Untersuchung zum richtigen Zeitpunkt durch so ist man immer wieder erstaunt über die Schnelligkeit und das Ausmaß der Phagozytose und Verdauung der primär ge chädigten Kokken Daß bei dieser extrazellulär auftretenden Schädigung der Bakterien neben der Einwirkung der chemotherapeutischen Substanzen auch antiagressinartigen Substanzen eine zusätzliche Bedeutung zukommen kann ist durchaus möglich Kollath und Raabe stellten nun in Ergänzungsversuchen zu den Untersuchungen von Hammerschmidt

bei weiteren Studien dieses Vorganges fest, daß 6—20 Stunden nach Infektionen mit virulenten Streptokokken bei nicht prontosilbehandelten Tieren zunächst eine starke Zunahme der Leukozyten im strömenden Blut stattfindet während sie in Übereinstimmung mit Hammerschmidt die bei mit Prontosil behandelten Tieren beschriebene lokale Abriegelung des Infektionsherdes bei den Kontrollen nicht beobachten konnten Die Prontosilwirkung, die hingegen zu einer schnellen Abriegelung des Infektionsherdes durch Leukozyten führt, läßt sich im strömenden Blut nun umgekehrt daran erkennen, daß eine sogenannte Virulenzleukozytose nicht auftritt Dieser Vorgang dürfte sich am einfachsten so erklären daß der Prozeß bei den durch Sulfonamide geschädigten Bakterien lokalisiert bleibt und weder im Blut noch im übrigen Organismus weitere Abwehraktionen erforderlich macht, denn bei Infektionen mit avirulenten Streptokokken bleibt diese Blutreaktion ebenfalls aus

Nach Untersuchungen von Doczy an streptokokkeninfizierten Meerschweinchen erhöht die Verabreichung von Prontosil rubrum nach 12 Stunden die phagozytische Grundzahl um das Doppelte Auch bei lokaler S A Behandlung kann man eine Steigerung der Phagozytose beobachten Streut man P A oder Marfanil Prontalbin Puder auf inzidierte Streptokokken oder Gasödemphlegmonen, so sieht man — allerdings nur bei stark infizierten Wunden — schon wenige Stunden nach dieser Behandlung ein Einstromen von Leukozyten in den Infektionsherd und eine immer wieder in Erstaunen setzende starke Phagozytose der Keime in Leukozyten und Histiozyten, ein Vorgang, der bei unbehandelten Kontrollen vollkommen ausbleibt oder bei gering infizierten nur angedeutet ist 24 Stunden nach Anwendung genügender Dosen — bei Menschen sind in einigen Fällen bis zu 100 g Marfanil Prontalbin Puder lokal bei Wundinfektionen angewendet worden ohne daß es zu unerwunschten Nebenerscheinungen kam — kann der Infektionsherd bereits vollkommen gegen die Umgebung durch einen Leukozytenwall zur Abgrenzung gekommen und der Prozeß lokalisiert sein Das dürfte auch fur Chirurgen interessant sein denn wenn möglich sollte diese physiologische Abgrenzung der Entzündung ohne Not nicht mit Gewalt wieder zerstort werden

Weitere Einzelheiten über den Wirkungsmechanismus der chemotherapeutischen Substanzen konnten wir auch in unseren Gasbrandversuchen erbringen Auch hier ließ sich der Angriff wirksamer Sulfonamidverbindungen direkt an den Erregern nachweisen Wurden Mäuse mit 1 ccm einer 4 oder 6%igen Marfanillösung je 20 g Körpergewicht per os vorbehandelt und 1 Stunde später intraperitoneal mit Fraenkel Bazillen infiziert so konnte man 4 Stunden nach der Impfung im Bauchexsudat bereits erheblich degenerierte Bazillen

nachweisen, zum Teil stark gequollen, zum Teil wie angenagt Auch bei den mit Uliron C behandelten Tieren ließen sich Degenerationserscheinungen nachweisen bei nichtbehandelten Kontrolltieren waren diese Zerfallserscheinungen nicht nachweisbar oder wenn vorhanden nur ausnahmsweise und nur angedeutet Diese geschädigten Bazillen fanden sich zum Teil noch frei, zum Teil phagozytiert, insbesondere bei den außer mit Marfanil per os auch noch subkutan mit Serum behandelten Mäusen schien die Phagozytose der geschädigten Keime sehr stark zu sein Gelegentlich sah man auch bei Kontrolltieren einige phagozytierte Bazillen in Monozyten, bei den nur mit Serum behandelten Tieren gewöhnlich eine erheblich verstärkte Phagozytose Jedoch haben wir auch hier mehrfach beobachtet daß die bei Serum behandelten Tieren phagozytierten Bazillen noch viel besser erhalten waren als bei Marfanil behandelten Tieren Bei den Marfanil behandelten Tieren wurden die phagozytierten Bazillen mit größerer Sicherheit verdaut als bei den Serum behandelten Tieren Singer (Prag) Colebrook (London) u a machten die Beobachtung, daß Streptokokken in Gegenwart von S A im Blut von Mäusen und Kaninchen sowie auch im Blut des Menschen rascher abgetötet wurden als in anderen Medien Wolff und Julius beobachteten daß P A im ccm Blut 100—1000 Streptokokken vernichtete, aber nicht mehr 100 000 und mehr Hierbei konnte es sich also unmöglich um eine reine Desinfektionswirkung handeln Sie studierten daher die Wachstumskurven der Bakterien im Blut 3 6, 24 48 und 96 Stunden nach Beginn des Experiments ohne und mit P A In den ersten 3 Stunden zeigten die Bakterien keinen Unterschied in ihrem Verhalten dann aber verminderten sich die Keime in Gegenwart von P A Nach 24 Stunden waren die Kulturen mit einer geringen Keimeinsaat steril Bei größeren Keimeinsaaten war die Zahl der Bakterien in der P A Serie geringer als in den Kontrollröhrchen 48 und 96 Stunden nach Beginn des Experimentes war eine weitere Verminderung der Keimzahl gegenüber den Kontrollen feststellbar Daraus ist ebenso wie schon aus unseren ersten Tierexperimenten zu schließen daß durch Gegenwart des Medikaments die normalen bakteriziden Eigenschaften des Körpers nicht geschädigt werden und dadurch die endgültige Vernichtung der Keime ermöglicht wird Es ergibt sich also die sehr bemerkenswerte Tatsache daß die S A im Blut und in den Geweben sogar wirksamer sind als in gewöhnlichen Bakteriennährboden eine Tatsache die wiederum in krassem Gegensatz zu dem Verhalten der bisher bekannten Desinfektionsmittel steht Auf Veranlassung von Schütz im Hygienischen Institut von Erdbrügger durchgeführte Untersuchungen über die Beeinflussung des opsonischen Index durch Sulfonamide ergaben daß Prontalbin schon nach 2stündiger Einwirkung

eine stark erhöhte Phagozytose der Keime durch Leukozyten ermöglichte

Aus den dargelegten Untersuchungen geht m E mit Sicherheit hervor, daß dem direkten Angreifen der Sulfonamide an den Bakterien eine große Bedeutung zukommt, daß der endgültige Heilungseffekt aber von der Mitwirkung des gesamten Organismus abhängig ist, besonders von der erhaltenen Funktion der Leukozyten und der histiozytären Zellen und noch anderen anatomischen Bedingungen Der grundlegendste Unterschied zwischen allen anerkannten Desinfektionsmitteln und den von uns entdeckten Sulfonamiden und ihren Derivaten besteht darin, daß *diese Substanzen zwar auf die Bakterien einwirken aber dabei nicht wie die üblichen Desinfektionsmittel in bakterienschädigenden Konzentrationen Serum und Gewebseiweiß fällen und die Funktion der phagozytären Zellen lähmen und schädigen* das geht auch aus den zur Klärung dieser Frage angesetzten Kulturversuchen hervor Wie Osgood u a nachgewiesen haben, zeigte P A keinen schädigenden Einfluß auf Gewebszellen von menschlichem Knochenmark, die außerordentlich empfindlich gegen die verschiedenen Schädigungen sind Selbst in Konzentrationen 1 1000 und darüber übte P A keinen schädigenden Einfluß auf Knochenmarksgewebskulturen aus, bei Zusatz von β hämolytischen *Streptokokken trat in diesen Kulturen keine Infektion auf,* die bei den Kontrollen ohne P A zur Hämolyse und Zerstörung der Leukozyten führte Mit dem Einfluß auf Gewebskulturen haben sich auch Wolff und Julius eingehend beschäftigt Sie stellten fest, daß P A selbst in 10—100fach stärkeren Dosen, als sie zur Entfaltung antibakterieller Wirkungen notwendig sind, die Leukozyten nicht schädigt Es verhält sich grundsätzlich anders als andere Desinfektionsmittel wie Phenole oder das Trypaflavin, von denen letzteres z B noch in der Verdünnung 1 800000 die Phagozyten schädigt Im Gegensatz zu den üblichen Desinfektionsmitteln übte das P A keinen nachteiligen Einfluß auf die Phagozytose und Speicherung aus, die sie mittels Trypanblau in Gewebskulturen prüften

In zahlreichen eigenen Versuchen konnten wir uns selbst davon überzeugen, daß P A und andere wirksame Sulfonamide auf Gewebskulturen von Meerschweinchen und Hühnern in den bei therapeutischen Gaben auftretenden Blutkonzentrationen keinen wachstumshemmenden Einfluß hatten So übte in unseren Versuchen P A in Leukozytenkulturen von Meerschweinchen und Hühnern in *Konzentrationen* 1 10000—1 100000 *keinen hemmenden* Einfluß auf das Wachstum aus, sogar bei Konzentrationen 1 1000 zeigten die Kulturen noch gutes Wachstum, während hingegen Sublimat oder Zephirol selbst noch in der Verdünnung 1 100000 das Wachstum der Kulturen vollkommen verhinderten Daß die Sulfonamide Prontalbin,

Sulfathiazol Sulfapyridin u. a. sowie auch Tibatin im Gegensatz zu Zephirol fast keine leukozytenschädigende Wirkung ausüben, läßt sich auch so nachweisen daß man Meerschweinchen i. p. mit 20 ccm 3%igem Aleuronat vorbehandelt von dem nach 24 Stunden entnommenen Exsudat die Entzündungszellen scharf abzentrifugiert in Tyrode Lösung wascht, in kleine Stückchen von 1 qmm zerschneidet und diese nunmehr für 2 Stunden in Lösungen 1 100 resp. 1 1000 der obenerwähnten Substanzen bei 37° einbringt Kommen die Exsudatzellen danach 1 Stunde lang in Trypanblaulösung 1 200 bei 37° und werden dann in das Kulturmedium eingepflanzt so sieht man bei allen ein Auswachsen vom Implantat aus Die mikroskopische Untersuchung zeigt gut erhaltene Leukozyten und in einem Teil der monozytären Zellen im Protoplasma das Trypanblau in feinkörniger Speicherung, nur bei den Zephirol vorbehandelten Implantaten findet man schon makroskopisch kein Auswachsen vom Implantat und einen diffus blaugefärbten Rand in dem bei mikroskopischer Untersuchung Protoplasma und Kerne der Zellen blaugefärbt sind was auf ihre Schädigung hinweist Auch *Vioform das 5 Chlor 7 jod 8 oxychinolin* und viele andere Substanzen die noch in der Wundbehandlung Anwendung finden, zeigten gegenüber Marfanil und anderen Sulfonamiden eine stark hemmende Wirkung auf das Wachstum von Leukozytenkulturen

Dies wirkt sich auch in vitro auf die Vernichtung von Kokken aus Nimmt man ein leukozyten und monozytenhaltiges Meerschweinchenbauchexsudat, das man durch Aleuronatinjektion erzielt hat setzt dazu hämolytische Streptokokken und Marfanil bzw. Vioform in Verdünnungen 1 1000—1 100000 so zeigt sich nach 4stündiger Einwirkung daß in den Kontrollen sich reichlich freie Kokken finden neben wenigen phagozytierten Dasselbe Bild findet man bei Vioformzusatz bei Marfanilzusatz sind alle Kokken phagozytiert 24 Stunden später findet man in den Kontrollen und Vioformproben 1 50000 bzw 1 100000 reichlich freie Kokken bei Marfanil 1 50000—1 100000 keine Kokken!

Außerdem war in allen Gewebskulturversuchen auffallend daß das Prontalbin auch die bei den Kontrollen gelegentlich beobachteten Kulturverschmutzungen durch Luftkeime weitgehend verhindert In Konzentrationen 1 100000 war dieser Effekt jedoch oft unzureichend Bei Uliron C war in einer Konzentration 1 10000 gewöhnlich noch ein gutes Kulturwachstum vorhanden stärkere Lösungen zeigten etwas Hemmung Setzte man zu Leukozytenkulturen die mit P A versetzt waren nachträglich Streptokokken hinzu z B zu gut ausgewachsenen Kulturen von 24 bzw 48 Stunden, so war man immer erstaunt in welch kurzer Zeit keine Streptokokken mehr vorhanden waren Auch in Normalkulturen sah man bisweilen eine vorüber

gehende Abnahme der zugesetzten Kokkenmenge. Doch ist diese nicht so vollständig und anhaltend wie bei den mit P.A. versetzten Kulturen. Während z. B. in einem Versuch 24 Stunden nach Zusatz der Kokken zu einer 48stündigen Meerschweinchenleukozytenkultur eine deutliche Kokkenvermehrung eingetreten war und infolgedessen viele Leukozyten Zerfallserscheinungen aufwiesen, enthielten die entsprechenden Kulturen mit 1:10000 P.A. keine Kokken und gut erhaltene Leukozyten. Meist waren die zu den Kulturen zugesetzten Kokken schon 2 Stunden später nicht mehr nachweisbar, im Bereich der zellhaltigen Kulturabschnitte verschwanden sie am raschesten offenbar durch Phagozytose, am längsten hielten sie sich gewöhnlich in den rein plasmatischen Teilen des Kulturmediums. Die P.A.-Konzentration, die in Meerschweinchenleukozytenkultur noch deutlich wirkte, war 1:10000; bei 1:100000 war manchmal schon deutliches Kokkenwachstum, annähernd wie bei den Kontrollen vorhanden. In Hühnerleukozytenkulturen war nach unseren Beobachtungen ebenfalls die Konzentration 1:10000 P.A. immer wirksam, 1:100000 hingegen in der Regel unwirksam. Die wertvollen Sulfonamide führen im Gegensatz zu den bisherigen Desinfektionsmitteln also in therapeutisch gut wirksamen Konzentrationen weder zu einer Fällung der Serum- resp. Gewebseiweißkörper noch zu einer Beeinträchtigung der phagozytären Eigenschaften der Leukozyten und Makrophagen. Auf den Antitoxingehalt des Serums üben sie keinen nachteiligen Einfluß aus; in Gegenwart von Sulfonamiden bleiben die Sera in ihrer biologischen Wertigkeit unverändert (**Bergonzini** u. a.).

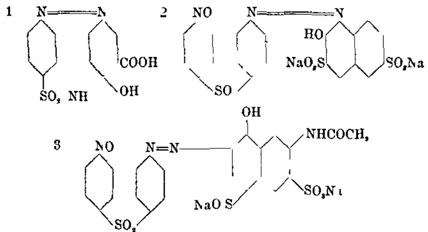
Daß mit S.A. behandelte Bakterien ihre Fähigkeit, Immunitätsreaktionen auszulösen, nicht verlieren, geht aus den Untersuchungen von **Gordonoff** und **Mündel** hervor.

In den nach therapeutischen parenteralen und oralen S.A.-Gaben im Blut und in den Geweben auftretenden Konzentrationen üben die Sulfonamide offenbar also keine Gewebsschädigung aus. Es blieb nun noch die Frage zu prüfen, ob die hohen bei lokaler Anwendung auftretenden S.A.-Konzentrationen eine schädigende Wirkung ausüben würden. **Jacoby, Medawar** und **Willmer** konnten an Fibroblasten keine toxischen Einwirkungen beobachten. **Glynn** sowie **Miles** sahen die Fibroblasten sogar zwischen S.P.-Kristalle einwachsen; dieselbe Beobachtung konnten wir nach Gaben von S.Th., Marfanil und Marfanil B an infizierten Wunden machen, in die diese Substanzen in reiner Form eingestreut worden waren. **Verne, Menegaux** und **Durel** schließen aus ihren Kulturversuchen, daß P.A., S.P. und S.Th. gegenüber Gewebskulturen von Fibroblasten und Nierenepithelien sich als wenig toxisch erwiesen. **Hurteau** prüfte die Wirkung des P.A. nach Einbringung in Gehirnwunden bei Katzen und konnte keine gewebsschädigende Wirkung feststellen. **Turnescu** und Mitarbeiter

sowie Major sahen keine Störungen der Wundheilung nach lokaler S A Behandlung im Gegenteil sogar eine raschere Vernarbung

Auch Levaditi und seine Mitarbeiter betonen die Bedeutung der Phagozytose für den Gesamtvorgang der Heilung von Infektionen mit Sulfonamiden Sie wiesen zunächst nach, daß durch die Wirkung des Prontosil die Bildung von schützenden Kapseln bei den Strepto kokken ausblieb Andere Autoren konnten diese Angabe Levaditis an Streptokokken, an denen Kapselbildungen nicht immer und nicht leicht nachweisbar sind, nicht bestätigen Deshalb prüfte Levaditi seine Versuche an gut kapselbildenden Pneumokokken nach und konnte seine früheren Beobachtungen an Streptokokken auch hier bestätigt finden

Später prüften Levaditi und seine Mitarbeiter 3 von Girard hergestellte Verbindungen



bei der experimentellen Mauseinfektion mit dem Bazillus Friedländer, der sich durch eine besonders deutliche Kapselbildung auszeichnet Nach der Feststellung daß vitalisierte d h mit guter Kapsel versehene Bazillen nicht phagozytiert werden können im Gegensatz zu solchen die keine oder schlechte Kapselbildung besitzen ließ sich zeigen daß unter der Einwirkung der wirksamen Substanzen die Kapselbildung der Bazillen verhindert wird und sie dann der Phagozytose anheimfallen (Levaditi Vaisman Krassnoff) Erwähnenswert ist aus diesen Versuchen noch die Feststellung, daß die Leukozyten nach der Ansicht von Levaditi durch die Kapselbildung der Kokken, nicht infolge Giftbildung an der Phagozytose behindert werden, denn von gleichzeitig injizierten vitalisierten und nichtvitalisierten Keimen wurden nach diesen Unter

suchungen nur diejenigen ohne Kapsel phagozytiert, sowohl von Leukozyten als auch besonders von monozytären Zellen. Nach Stacey und Schluchterer greifen die Sulfonamide bei Pneumokokken an der Kapselsubstanz, also Polysacchariden, an, wodurch die Erreger phagozytierbar werden. Dosch wies darauf hin, daß Prontosil solubile eine besondere Affinität zu den Kapseln der Pneumokokken aufweist und dieselben intensiv färbt, so daß es zur Kapselfärbung Verwendung finden kann.

Woods stellte in experimentellen Untersuchungen fest, daß Serum bei experimentell erzeugten Pneumonien an weißen Ratten in der Weise zur Wirkung kam, daß es die Ausbreitung der Pneumokokken durch Agglutination verhinderte, S P durch eine bakteriostatische Wirkung, die endgültige Vernichtung der Erreger erfolgte in beiden Fällen durch Phagozytose.

Wir haben weiterhin wiederholt die merkwürdige Beobachtung gemacht, daß die 2—3 Stunden nach der Infektion mit den Prontosil-Präparaten behandelten streptokokkeninfizierten Mäuse bessere Heilerfolge zeigten als die sofort oder 1 Stunde nach der Infektion behandelten. Dieselbe Erscheinung beobachteten wir bisweilen auch bei pneumokokkeninfizierten Mäusen, die mit Neo-Uliron resp. Uliron C behandelt wurden. Daß chronische Infektionen im allgemeinen schlechter beeinflußbar sind als akute, beruht wahrscheinlich auf der Ausbildung besonderer anatomischer Zustände, die die Heilung erschweren, und auf die noch eingegangen wird. Daß hingegen umgekehrt in der Gonorrhoebehandlung Patienten mit einer 8—10 Tage alten Infektion mitunter besser ansprechen als ganz frische Gonorrhoiker, hat wahrscheinlich als Ursache das Fehlen einer genügenden Mitwirkung leukozytärer und histiozytärer Zellen. Diese zelluläre Mitwirkung an dem Heilungsprozeß ist im beginnenden Stadium der Gonorrhoe noch ungenügend, noch ebenso ungenügend wie bisweilen in unseren experimentellen Versuchen, wenn wir sofort nach der Infektion behandeln.

Wären die in künstlichen Nährmedien zu erzielenden Wirkungen allein für die Vernichtung der Keime im infizierten Organismus verantwortlich, dann müßten die Reagenzglaseffekte ganz andere sein. Nur in ganz seltenen Fällen, z. B. gegenüber den empfindlichen Gonokokken und Meningokokken, erscheint gelegentlich eine direkt abtötende Wirkung möglich. Auch in dem zweifellos nachweisbaren Hemmungseffekt, wie er eindrucksvoller als z. B. gegenüber den Anaerobierkulturen in Blutplatten kaum demonstriert werden kann, möchte ich nicht die alleinige Wirkung sehen. Gelegentlich beobachteten wir bei intraperitoneal infizierten und dann mit Sulfonamiden behandelten Tieren zunächst sogar noch eine vorübergehende Vermehrung der injizierten Keime, bis nach einigen weiteren Stunden

unter dem Einfluß der Sulfonamide im Körper Degenerationsformen auftraten, die dann phagozytiert und vernichtet wurden. Auch die Phagozytose an sich ist noch keine Garantie für die Vernichtung der Keime. Wir haben bei Kontrollen und ungenügend behandelten Tieren immer wieder beobachtet, wie zunächst phagozytierte Keime nach Stunden sich auch intrazellulär wieder vermehren können und im Monozytenplasma bisweilen richtige kleine Kolonien bilden. Bei Tieren aber, die mit wirksamen Sulfonamiden ausreichend behandelt sind, werden die geschädigten, einmal phagozytierten Keime nach der oft überraschend schnellen Phagozytose meist auch erstaunlich schnell restlos verdaut.

Sicher ist auch nach den Neufeldschen Versuchen, daß das primäre Angreifen der Sulfonamide an den Bakterien und nicht an den Körperzellen erfolgt. Nur im Falle einer Sulfonamidvorbehandlung der Bakterien (nicht der Leukozyten) trat eine verstärkte Phagozytose ein. Eine verstärkte Phagozytose durch Anregung der Leukozyten nimmt Tunnicliff an, ohne aber überzeugende Beweise dafür erbringen zu können.

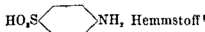
Coccinis äußert sich über den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide dahingehend, daß diese Substanzen eine Bakteriostasis, d. h. ein Anhalten des Bakterienwachstums bedingen, und zwar so lange wie sie verabreicht werden, das endgültige Ergebnis aber sei abhängig von der Immunität des Patienten. Auch dieser Forscher wie viele andere sieht also die Mitwirkung des Organismus als wesentliche Voraussetzung für den Erfolg an. Nur sollte man m. E. die Mitwirkung des Organismus nicht nur in den Immunitätsvorgängen sehen, sondern darin, daß alle dem Körper zur Verfügung stehenden natürlichen Abwehrmittel durch die Behandlung mit den therapeutisch bewährten Sulfonamidverbindungen Zeit finden, sich zu entwickeln, um die geschwächten und in ihrer Entwicklung gehemmten Bakterien anzugreifen und zu vernichten. Auch aus Untersuchungen von Fleming und Osgood ergab sich, daß der auf verschiedene Bakterienarten zu erzielende Effekt in vitro bei Anwesenheit von Leukozyten besser war. Min Sen Li prüfte mit Hilfe der Cantharidenblasenreaktion den Einfluß des S. P. auf die Abwehrlage von Patienten mit Pneumonie und Meningitis epidemica; S. P. bewirkte im Gegensatz zu Pyramidon ein beschleunigtes Abklingen der Erkrankung unter Wahrung der normalen Abwehrvorgänge des Organismus.

Auch Stamp hat eingehende Versuche angestellt, um die überraschende, bessere Wirkung der Sulfonamide auf eine geringe Keimeinsaat als auf eine größere zu ergründen. Er kam auf Grund seiner Versuche zu dem Ergebnis, daß hämolytische Streptokokken in großen Mengen eine Substanz produzieren, die ausreichend ist, um die Wirkung der Sulfonamide aufzuhalten. Er isolierte diese Substanz, die

widerstandsfähig gegen Hitze, verdünnte Säuren und Alkalien war, durch Extraktion mit NH_4OH, in Wasser oder verdünnter HCl war sie nicht löslich Diese Substanz war nach den Untersuchungen von Stamp frei von Eiweiß, sie bestand aus einem Gemisch niedrig molekularer Substanzen einschließlich freier Aminosäuren

Nach Green, Lockwood, McIntosh und Whitby können Peptone und Bakterienspaltprodukte die Wirkung der Sulfonamide aufheben Diese Eigenschaft beruht nicht auf einer Zerstörung der Sulfonamide sondern ist zurückzuführen auf das Auftreten eines als P Faktor bezeichneten, gegen die Sulfonamidwirkung antagonistisch *wirkenden Stoffes, den die Bakterien bilden* Vielleicht ist damit auch zu erklären, daß in flüssigen Nährböden bei zu starker Bakterieneinsaat eine Sulfonamidwirkung meist gar nicht feststellbar ist Auch in Hefe, Muskulatur, Leber, Harn usw sind ähnliche Stoffe beobachtet worden, besonders wirksam war Hefeextrakt Peptone verschiedener Herkunft zeigten nach Untersuchungen von Tabone, Nitti und Mousset einen verschieden hochgradigen Anti Sulfonamideffekt, durch Azetylierung und Hydrolyse war er beeinflußbar Woods isolierte aus Hefe eine Substanz, die chemisch der p Aminobenzoesäure nahe stehen mußte und stellte außerdem fest daß die reine p Amino benzoesäure selbst in gesteigertem Maße imstande war, die Sulfonamidwirkung aufzuheben Rubbo, Gillespie sowie Kuhn gelang schließlich die Isolierung der p Aminobenzoesäure aus Hefe In der p Aminobenzoesäure wurde die bisher wirksamste Substanz gefunden die die Sulfonamidwirkung aufheben kann Man vermutet daß die p Aminobenzoesäure einen für die Bakterien notwendigen Wuchsstoff darstellt und dieser für den Bakterienstoffwechsel wichtige Stoff durch die Sulfonamide verdrängt wird Nach Fildes wirken die antibakteriellen Sulfonamide dadurch auf die Bakterien ein, daß sie an Stelle des Stoffwechselfaktors p Aminobenzoesäure — von Kuhn als Vitamin H bezeichnet — in ein Enzym eintreten Dazu müssen sie eine ähnliche chemische Struktur wie die p Aminobenzoesäure besitzen, aber doch so von ihr verschieden sein, daß sie nicht selbst auch als Stoffwechselfaktor wirken Kuhn hat auf diese bemerkenswerte Ähnlichkeit der Konstitution zwischen der p Aminobenzoesäure einerseits und den Sulfonamiden resp Sulfanilsäuren andererseits hingewiesen





Nicht nur gegenüber den bisher bekannten Bakterien sondern

auch noch bei zahlreichen anderen Keimen ließ sich das antagonistische Verhalten der p Aminobenzoesäure gegenuber Sulfonamiden nachweisen, am besten in synthetischen Nährböden Aber auch diese Tatsache gibt noch keine allgemeingultige Erklarung fur den Wirkungsmechanismus der Sulfonamide (Wood u a) Unumstoßlich gesichert ist bisher nur die Tatsache, daß alle bisher therapeutisch brauchbaren Sulfonamide oder ihre im Korper entstehenden Spaltprodukte das Bakterienwachstum hemmen und daß Para Aminobenzoesaure und einige andere Substanzen diese Hemmungswirkung einiger aber nicht aller Sulfonamide aufheben konnen Kimmig bestatigte daß Para Aminobenzoesaure imstande war in vitro die Wirkung aller gepruften Sulfonamide gegenuber Gonokokken aufzuheben, Ortho und Meta Aminobenzoesaure sowie Aminosalizyl ihre Mandelsaure und andere hatten diese Wirkung nicht Nach Kimmig besitzen auch Novokain Impletol sowie samtliche wasserloslichen Ester der Aminobenzoesaure und noch zahlreiche weitere Derivate eine Anti Sulfonamidwirkung (vgl auch Keltch Baker Krahl und Clowes)

Nach Untersuchungen von Auhagen ist auch p Aminobenzoyl l glutaminsaure ein antagonistisch gegenuber Sulfonamiden wirksames Derivat des Vitamin H

Nach den Untersuchungen von Selbie und Feldt war die Para Aminobenzoesaure auch an der streptokokkeninfizierten Maus in der Lage, die Wirkung des P A aufzuheben, McCarty zeigte daß Para Aminobenzoesäure die S P Wirkung bei Pneumokokkeninfektionen der Maus ausschalten kann Auf die Vertraglichkeit des S P fur Mäuse ubte Para Aminobenzoesaure keinen Einfluß aus Daß Pepton und Para Aminobenzoesaure die Wirkung der Sulfonamide aber stets aufheben wie es nach diesen Versuchen zunachst scheinen konnte ist nach unseren Untersuchungen nicht der Fall Setzen wir Marfanil oder Marfanil Prontalbin ãã zu defibriniertem Blut zu welches mit β hämolytischen Streptokokken oder Pneumokokken Typ I infiziert worden war, und gossen dieses Gemisch nachdem es 1 Stunde bei 37° aufbewahrt worden war mit Agar zu Blutplatten aus so war nach 24 Stunden kein Wachstum festzustellen in den Platten die 1 1000 1 5000 1 10000 oder 1 20000 der erwahnten Sulfonamide enthielten, ganz gleich ob nun diese Blutplatten auch noch Para Aminobenzoesäure in denselben Konzentrationen wie die Sulfonamide enthielten In allen Kontrollplatten die keine Sulfonamide enthielten waren die Keime hingegen uppig gewachsen Bei den Sulfonamid verdunnungen 1 10000—1 50000 kann Para Aminobenzoesaure 1 100000 den Platten zugesetzt, die Wirkung von Prontalbin gegen uber Staphylokokken aufheben Auch in flussigen Nahrboden laßt sich eine gewisse Hemmungswirkung gegenuber manchen Sulfon

amiden nachweisen, z B gegenuber Strepto und Pneumokokken Im folgenden Versuch fuhrten wir zur Feststellung der Starke des Bakterienwachstums vergleichende Trubungsmessungen des verwendeten Nahrbodens aus Wahrend S P bei Pneumokokken Typ I in der Konzentration 1 5000 bei Gegenwart von Para Aminobenzoesaure in der Verdunnung von 1 10^9 keine Trubung durch Kokkenwachstum gab, war diese bei Gegenwart von 1 10^8 Para Aminobenzoesäure und 1 5000 S P vorhanden In einem anderen Versuch war die verwendete Bouillon bei Gegenwart von 1 10000 klar wenn keine Para Aminobenzoesaure zugesetzt war, bei Gegenwart von 10^{10} Para Aminobenzoesaure infolge Kokkenwachstums schon stark getrubt Nach Strauß Dingle und Finland hemmte p Aminobenzoesaure in der Konzentration von 10 mg% zu defibriniertem Blut zugesetzt die Wirkung des Sulfathiazol Landy und Wyeno zeigten in Versuchen mit Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken, daß die Hemmung der Wirkung von P A, S P, S Th gegenuber Pneumokokken um so starker ist, je hoher die Konzentration der p Aminobenzoesaure ist McCarty beschreibt, daß bei Pneumokokken infizierten Mausen Tagesdosen von 6 mg und daruber die Wirkung von 24 mg S P, per os verabreicht, aufhoben Bei kleineren Gaben von p Aminobenzoesaure war der therapeutische Effekt des S P vorhanden Nach Untersuchungen von Lwoff Nitti, Tréfouel und Hamon hat p Aminobenzoesaure ihre maximale Wirkung im isoelektrischen Punkt Para Aminobenzoesaure muß als ein Wachstumsfaktor fur Bakterien angesehen werden, dessen Wirkung durch Sulfonamide aufgehoben werden kann (Kuhn) Es ist angenommen worden, daß die Para Aminobenzoesaure an Enzymreaktionen der Bakterien etwa im Sinne eines Co Fermentes beteiligt ist Diese Tatsache ist theoretisch interessant, aber bei der praktischen Sulfonamidbehandlung nicht von Bedeutung es sei denn daß bei gewissen Krankheiten Para Aminobenzoesaure im erhohten Maße entstehen wurde und kleine Sulfonamidkonzentrationen unwirksam machen konnte Wir selbst haben trotz erheblicher Gaben von Para Aminobenzoesaure bei genugenden Dosen von P A oder S P weder auf Streptokokken noch auf Pneumokokken oder Gasodeminfektionen der weißen Maus einen nachteiligen Einfluß der verabreichten Para Aminobenzoesaure beobachtet Nur bei entweder gleichzeitig oder kurz vorher verabreichten sehr hohen Dosen von p Aminobenzoesäure wurde die Wirkung des P.A, S P des Sulfathiazols der Sulfathiodiazole und der Sulfone gelegentlich nachteilig beeinflußt Lohe und Brett konnten bei Go Kranken selbst nach Verabreichung sehr hoher Gaben von p Aminobenzoesäure keine Aufhebung des Sulfathiazol Effektes beobachten

Bedeutungsvoller konnte dieser Antisulfonamideffekt durch eine Lokalanaesthesie im Bereich der infizierten Wunde in Erscheinung

treten, denn Novocain Procaine u a wirken ähnlich wie p Amino benzoesäure Im Tierversuch ließ sich zeigen daß diese Substanzen in Staphylokokken infizierten Wunden den Effekt von S Th neutralisierten (Spink und Jermsta, Keltch Baker u a) Casten Fried und Hallmann konnten durch Sulfathiazol 60% der mit Staphylokokken infizierten Wunden bei Kaninchen keimfrei machen was jedoch nicht gelang wenn die Wundränder mit Procaine infiltriert waren Baumgärtel sieht es als moglich an daß die mit p Aminobenzoesaure interferierenden Sulfonamide dadurch chemotherapeutisch wirksam werden daß sie den fakultativen Anaerobiern wie Streptokokken, Staphylokokken Pneumokokken Gonokokken und Meningokokken sowie der gesamten Coli , Typhus , Paratyphus und Dysenteriegruppe die zur Anaerobiose notwendige p Aminobenzoesaure entziehen Der anaerobe Stoffwechsel der obligaten Anaerobier hingegen ist offenbar auf die Gegenwart von p Aminobenzoesäure nicht angewiesen Nach den Untersuchungen von Levaditi und Pérault hebt p Aminobenzoesäure in analoger Weise wie bei Sulfonamiden die Wirkung von Sulfonen und Sulfoxyden auf Gegenüber Marfanil aber waren selbst solche abnorm hohen p Aminobenzoesäuregaben — wie sie unter naturlichen Bedingungen z B durch die Nahrung usw , nie in den menschlichen Korper gelangen durften — ohne nachteilige Wirkung die Wirkung des Marfanil und seiner therapeutisch wertvollen Derivate blieb voll erhalten

Mäuse i m mit Pararauschbrandbazillen infiziert
Dosierung je 2 Tiere
Marfanil 6% 0,2 03 05 08 10 ccm per os
Marfanil 6% 0.2 03 05 08 10 ccm s c

	Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden nach d Infekt
Kontrollen	10	0
Marfanil per os	10	10
s c	10	9
Marfanil 6% + 1% p Aminobenzoesäure gleichzeitig	10	9
p Aminobenzoesäure 1% 0 5 ccm s c danach Marfanil 6% per os	10	8
p Aminobenzoesäure 1% 1 ccm s c danach Marfanil 6% per os	10	8

Jensen, Schmith und Brandt konnten gegenuber Pneumokokken keine Beeinflussung der Marfanilwirkung durch p Aminobenzoesäure feststellen Marfanil hemmte in ihren Versuchen Pneumokokken vom

Typ I ebenso wie Sulfapyridin bis zu einer Konzentration 1 40000 Während aber die Wirkung von Sulfapyridin durch p Aminobenzoesäure völlig aufgehoben wurde, wurde die Wirkung von Marfanil durch Zusatz von p Aminobenzoesaure nicht beeinflußt Eine andere fur die meisten Sulfonamide charakteristische Eigenschaft ist — wie erwahnt — die Tatsache, daß die Hemmung des Wachstums der Bakterien in der Regel erst nach einer gewissen Latenzzeit von 4—6 Stunden beginnt Auch in dieser Hinsicht unterschied sich das Marfanil nach den Untersuchungen der genannten Autoren von den ubrigen Sulfonamiden, indem namlich die Wirkung dieser Verbindung sofort in Erscheinung trat Ferner fanden sie, daß ein Pneumokokkenstamm, der durch Zuchtung in sulfapyridinhaltigem Substrat gegenuber Sulfapyridin und anderen Sulfonamiden resistenter geworden war, keine erhöhte Resistenz gegenuber Marfanil erworben hatte

Auch Winkler und Julius betonen die Ausnahmestellung, die Marfanil unter allen Sulfonamiden einnimmt In ihren Versuchen mit B Coli, Streptokokken und Pneumokokken stellten sie ebenfalls fest, daß die Wirkung des Marfanil durch p Aminobenzoesaure nicht aufgehoben wird Ferner sahen sie eine Wirkung des Marfanil gegenuber sonst sulfonamidfesten Pneumokokken und Streptokokkenstammen

An anderen Antisulfonamidfaktoren außer den schon genannten werden noch angefuhrt Methionine (Bliss and Long), Urethan (Johnson und McIlwain), Adeninsulfat (Martin und Fisher), Nikotanamid und Cocymase (Wood u Austrian), Hylose (Illényi) Nach den Untersuchungen von Wood u Austrian hebt Cocymase in Kulturmedien aber auch die Wirkung von Methylenblau und Thionin gegenuber Staphylokokken auf Ahnliche Effekte wie sie die Sulfonamide gegenuber Bakterien ausuben, konnten Lwoff Nitti, Tréfouel und Hamon auch gegenuber Polytomella Caeca feststellen, auch der gegenüber diesem Flagellaten in Erscheinung tretende Entwicklungshemmungseffekt von P A war durch p Aminobenzoesaure aufzuheben Ein ahnliches Verhalten wie p Aminobenzoesaure gegenuber Sulfonamiden zeigte Panthothensaure gegenuber Na Salizylat, Salol und Azetylsalizylsaure (Ivánovics) Nitti und Palazzoli nehmen an, daß bei der Sulfonamidbehandlung der Infektionen des Harntraktus ein Teil der Versager auf einen Antisulfonamidfaktor im Harn bezogen werden konnte Es ist sehr wohl vorstellbar daß solche gegenuber Sulfonamiden antagonistisch wirkenden Substanzen namentlich in alten Infektionsherden auftreten können oder dann wenn die Bakterien einmal den ganzen Organismus uberschwemmt haben, auch aus diesem Grunde sollte bei schweren Infektionen stets ein moglichst fruhes Einsetzen der Therapie mit genugend hohen Dosen befürwortet werden

Viel wahrscheinlicher ist aber m E, daß es Bakterien gibt, die

unter bestimmten Umständen mehr p Aminobenzoesäure oder andere noch unbekannte Antisulfonamidfaktoren produzieren können und Infektionen mit diesen Bakterien dadurch eine größere Therapieresistenz aufweisen Nach Untersuchungen von **Landy**, **Larkum**, **Oswald** und **Streightoff** produzieren Sulfonamid resistente Bakterien in der Tat mehr p Aminobenzoesäure als S A empfindliche Stamme Nach Untersuchungen von **Stokinger** und **Carpenter** enthalten resistent gewordene Gonokokkenstamme mehr p Aminobenzoesaure als die Ausgangsstamme, sie glauben jedoch nicht, daß die p Aminobenzoesaure fur die erhohte Resistenz verantwortlich zu machen ist Es ist denkbar, daß bei Behandlung mit kleinen Sulfonamidgaben die empfindlichen Keime vernichtet werden die resistenten aber ubrig bleiben Dieser Vorgang kann dann ein Sulfonamidfestwerden vortauschen Daß Bakterien erst unter der Sulfonamidbehandlung fest werden dafur haben wir bisher keinen Beweis Durch vielfache Passagen von β hamolytischen Streptokokken und Pneumokokkenstämmen über Nährboden, die Prontalbin, Sulfapyridin Sulfathiazol resp Sulfapyrimidin enthielten gelang es uns bisher nicht ein Abnehmen der Empfindlichkeit gegenüber diesen Sulfonamiden oder Tibatin nachzuweisen Nachdem beispielsweise β hämolytische Streptokokken 50—100mal durch flussige Nahrboden gegangen waren die Prontalbin Uliron Sulfapyridin Sulfathiazol Marfanil u a Sulfonamide in Konzentrationen 1 20000—1 100000 enthielten bei denen sie noch wachsen konnten wurden sie zur Infektion von weißen Mausen benutzt genau wie bei den mit nicht vorbehandelten Kokken infizierten Tieren war durch orale und parenterale Sulfonamidbehandlung eine therapeutische Beeinflussung moglich Bei angeblich resistent gemachten Coli und Ruhrbazillen sowie Pneumokokken konnten Landy und Mitarbeiter keine vermehrte Bildung von p Aminobenzoesaure feststellen

Um festzustellen ob durch Passagen von Bakterien uber sulfonamidhaltige Nahrböden eine Festigung erfolgt, haben wir im folgenden Bakterien 50mal uber sulfonamidhaltige Nährboden geschickt Es zeigte sich, daß trotz dieser haufigen Passagen noch keine Festigung eingetreten ist (S 122—124)

Auf Grund der Sonderstellung des Marfanil haben manche Autoren vermutet daß dies Präparat nicht nur wegen seiner Struktur sondern auch wegen seiner Wirkungsweise nicht in die Gruppe der Sulfanilamidderivate gehore (**Ivanovics**) Diese Schlußfolgerung ist jedoch m E nicht berechtigt Das Marfanil verhalt sich in seinen entscheidenden Eigenschaften die es fur eine chemotherapeutische Verwendung geeignet machen entsprechend den anderen Sulfonamiden Es greift ebenso wie die e primar an den Erregern an wie die erwähnten Plattenversuche besonders mit Pararauschbrand, Fraenkel Novy

Typ I ebenso wie Sulfapyridin bis zu einer Konzentration 1 : 40000. Während aber die Wirkung von Sulfapyridin durch p-Aminobenzoesäure völlig aufgehoben wurde, wurde die Wirkung von Marfanil durch Zusatz von p-Aminobenzoesäure nicht beeinflußt. Eine andere *für die meisten Sulfonamide charakteristische Eigenschaft* ist — wie erwähnt — die Tatsache, daß die Hemmung des Wachstums der Bakterien in der Regel erst nach einer gewissen Latenzzeit von 4—6 Stunden beginnt. Auch in dieser Hinsicht unterschied sich das Marfanil nach den Untersuchungen der genannten Autoren von den übrigen Sulfonamiden, indem nämlich die Wirkung dieser Verbindung sofort in Erscheinung trat. Ferner fanden sie, daß ein Pneumokokkenstamm, der durch Züchtung in sulfapyridinhaltigem Substrat gegenüber Sulfapyridin und anderen Sulfonamiden resistenter geworden war, keine erhöhte Resistenz gegenüber Marfanil erworben hatte.

Auch Winkler und Julius betonen die Ausnahmestellung, die Marfanil unter allen Sulfonamiden einnimmt. In ihren Versuchen mit B. Coli, Streptokokken und Pneumokokken stellten sie ebenfalls fest, daß die Wirkung des Marfanil durch p-Aminobenzoesäure nicht aufgehoben wird. Ferner sahen sie eine Wirkung des Marfanil gegenüber sonst sulfonamidfesten Pneumokokken- und Streptokokkenstämmen.

An anderen Antisulfonamidfaktoren außer den schon genannten werden noch angeführt: Methionine (Bliss and Long), Urethan (Johnson und McIlwain), Adeninsulfat (Martin und Fisher), Nikotanamid und Cocymase (Wood u. Austrian), Hylose (Illeny). Nach den Untersuchungen von Wood u. Austrian hebt Cocymase in Kulturmedien aber auch die Wirkung von Methylenblau und Thionin gegenüber Staphylokokken auf. Ähnliche Effekte wie sie die Sulfonamide gegenüber Bakterien ausüben, konnten Lwoff, Nitti, Tréfouel und Hamon auch gegenüber Polytomella Caeca feststellen, auch der gegenüber diesem Flagellaten in Erscheinung tretende Entwicklungshemmungseffekt von P. A. war durch p-Aminobenzoesäure aufzuheben. Ein ähnliches Verhalten wie p-Aminobenzoesäure gegenüber Sulfonamiden zeigte Panthothensäure gegenüber Na-Salizylat, Salol und Azetylsalizylsäure (Ivanovics). Nitti und Palazzoli nehmen an, daß bei der Sulfonamidbehandlung der Infektionen des Harntraktus ein Teil der Versager auf einen Antisulfonamidfaktor im Harn bezogen werden konnte. Es ist sehr wohl vorstellbar, daß solche gegenüber Sulfonamiden antagonistisch wirkenden Substanzen namentlich in alten Infektionsherden auftreten können oder dann, wenn die Bakterien einmal den ganzen Organismus überschwemmt haben, auch aus diesem Grunde sollte bei schweren Infektionen stets ein möglichst frühes Einsetzen der Therapie mit genügend hohen Dosen befürwortet werden.

Viel wahrscheinlicher ist aber m. E., daß es Bakterien gibt, die

Mäuse i p infiziert mit 0 3 ccm einer 1 75 verdünnten 24 stündigen Pneumokokkenkultur Typ I aus Serumbouillon

		Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Std n d Infektion	Es leben 3 Tage n d Infektion
Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz				
Kontrollen		8	0	0
Prontalbin	5% per os	4	3	0
Sulfapyridin	5% per os	4	2	0
Sulfathiazol	5% per os	4	3	0
Debenal	5% per os	4	4	3
Tibatin	5% s c	4	4	1
Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen				
Kontrollen		8	0	0
Prontalbin	5% per os	4	2	0
Debenal	5% per os	4	4	4
Tibatin	5% s c	4	4	2
Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen				
Kontrollen		8	7	0
Sulfapyridin	5% per os	4	4	
Debenal	5% per os	4	4	3
Tibatin	5% s c	4	4	4

Dosierung je 2 Tiere 5% per os 0.5 1 0 ccm pro 20 g von Tibatin die entsprechenden Dosen s c

Entsprechender Versuch mit Pneumokokken Typ II

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Std n d Infektion	Es leben 3 Tage n d Infektion
Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	2	0
Sulfapyridin	4	2	0
Sulfathiazol	4	0	0
Debenal	4	1	0
Tibatin	4	1	0
Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	1	0
Prontalbin	4	4	1
Debenal	4	4	2
Tibatin	4	4	
Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	1	0
Sulfapyridin	4	4	0
Debenal	4	3	1
Tibatin	4	4	2

Histolyticus, Gigas und Tetanuskeimen zeigen, übt aber im Gegensatz zu den alten Desinfektionsmitteln in therapeutisch wirksamen Konzentrationen keine Eiweißfällungswirkung auf Serum und Körpergewebe aus und wirkt in echt chemotherapeutischem Sinne — im Gegensatz zu den Desinfektionsmitteln — nicht nur bei lokaler Anwendung, selbst wenn die Keime bereits in die Gewebe des Organismus eingedrungen sind, sondern sogar bei Allgemeininfektionen bei parenteraler und oraler Darreichung. Daß es in seiner Wirkung nicht wie andere Sulfonamide von p-Aminobenzoesäure beeinträchtigt wird, ist unter Umständen ein großer Vorteil. Durch die angeführten Versuche mit Marfanil wurde der Beweis erbracht, daß nicht alle bei bak-

Streptokokken-Versuch. Mäuse i. p. infiziert mit 0,3 ccm einer 1:70 verdünnten 24stündigen Kultur

		Anzahl der Tiere	Es leben 24 Stunden n. d. Infekt	Es leben 48 Stunden n. d. Infekt	Es leben 3 Tage n. d. Infekt.
Kultur aus Prontalbin haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Prontalbin	5% per os	4	3	0	0
Debenal	5% per os	4	4	3	1
Tibatin	5% s. c.	4	4	4	–
Kultur aus Sulfapyridin haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Sulfapyridin	5% per os	4	4	4	0
Debenal	5% per os	4	4	4	3
Tibatin	5% s. c.	4	4	4	4
Kultur aus Sulfathiazol haltiger Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Sulfathiazol	5% per os	4	4	3	2
Debenal	5% per os	4	4	3	3
Tibatin	5% s. c.	4	4	3	3
Impfung mit Normalkultur aus Serumbouillon					
Kontrollen		8	0	0	0
Prontalbin	5% per os	4	3	1	0
Sulfapyridin	5% per os	4	4	3	0
Sulfathiazol	5% per os	4	4	1	0
Debenal	5% per os	4	4	2	0
Tibatin	5% s. c.	4	4	3	1

Dosierung: je 2 Tiere 5%, 0,5 und 1 ccm

Man gewinnt daher den Eindruck, daß die auf Sulfonamid haltigen Nährböden gewachsenen Keime an Virulenz verloren haben, anstatt, wie oft angenommen wird, eine Festigung erfahren zu haben, jedenfalls nicht durch 30 Passagen. Auch bei Pneumokokken ist durch 30 Passagen über sulfonamidhaltige Nährböden keine Festigung erzielt worden.

voller ist als in flüssigen Nährböden, konnte darauf beruhen, daß die sogenannten Inhibitoren, Peptone, Bakterienspaltprodukte usw in den flüssigen Kulturen viel stärker zur Auswirkung kommen Nach dem Gesagten dürfte es klar sein, daß sich der Hemmungseffekt der Sulfonamide am besten in synthetischen Nährmedien die keine p Aminobenzoesäure oder andere Antisulfonamidfaktoren enthalten nachweisen läßt Die besonders gute Wirkung der Sulfonamide im Blut und in den Geweben könnte aber auch noch andere Ursachen haben die wir heute noch nicht alle kennen Winkler und Julius fanden in Pferde Erythrozyten eine Substanz die den Sulfonamid effekt gegenüber Streptokokken, Staphylokokken und Kolibazillen verstärkte, im Blut von Menschen, Schafen, Kaninchen und Mäusen gelang es ihnen jedoch bisher nicht diesen Sulfonamidaktivator nachzuweisen

Nach den Untersuchungen von Hoare zeigte eine Konzentration von 1 50000 P A im Blut etwas abtötende Wirkung bei Konzen tration 1 10000 war die Wirkung erheblich stärker nach der Rota ting tube method' fand er den maximalen bakteriziden Effekt von P A bei einer Blutkonzentration 1 16000 Das stimmt mit den Unter suchungen an behandelten Patienten überein bei denen Blutkonzen trationen 1 16000 freies P A (nicht azetyliert) meist einen guten kli ni chen Erfolg geben Hoare sieht deshalb im Gehalt des Serums an freiem P A die ausschlaggebende Ursache fur den Heilerfolg Bei nicht behandelten Patienten war diese bakterizide Wirkung des Blutes oder des Serums nicht nachweisbar Hoare prufte 21 verschiedene Stämme von hämolytischen Streptokokken von denen nur 2 sich bei der angegebenen Prüfung als nicht beeinflußbar erwiesen Eine ge wisse Mitwirkung der Blutleukozyten scheint auch aus den Ver suchen Hoares hervorzugehen denn bei Verwendung von Gesamt blut war die bakterizide Wirkung des P A in hoheren Verdunnungen als 1 16000 besser als im Serum Es sei jedoch auch in diesem Zu sammenhang noch einmal betont, daß die Höhe des Medikament spiegels im Blut zwar bedeutungsvoll für den zu erzielenden klini schen Erfolg ist aber ein hoher Blutspiegel noch keineswegs in jedem Falle auch den therapeutischen Erfolg verbürgt Bei Patienten die mit Prontosil rubrum und Prontosil solubile behandelt wurden wurde von Hoare beobachtet daß das Blut dieser Patienten am 3 — 4 Tag der Behandlung eine erhebliche Zahl eingesäter hamolytischer Strep tokokken abtötete

Ähnliche Ergebnisse zum Teil sogar noch raschere Abtötung höherer Kokkenmengen, wurden nach Verabreichung des P A erzielt was verstandlich ist da ja bereits durch Colebrook Buttle und O Meara gezeigt wurde daß P A dem menschlichen Blut in vitro zugesetzt eine Wirkung auf hamolytische Streptokokken zeigt wah

Entsprechender Versuch mit Pneumokokken Typ III

	Anzahl d Tiere	Es leben 48 Std n d Infektion	Es leben 3 Tage n d Infektion
Impfung mit Kultur ohne Sulfonamidzusatz			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	0	0
Sulfapyridin	4	2	0
Sulfathiazol	4	2	0
Debenal	4	4	1
Tibatin	4	4	2
Impfung mit Kultur aus Prontalbin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	0	0
Prontalbin	4	2	1
Debenal	4	4	3
Tibatin	4	4	3
Impfung mit Kultur aus Sulfapyridin haltigen Passagen			
Kontrollen	8	0	0
Sulfapyridin	4	3	0
Debenal	4	3	2
Tibatin	4	3	2

teriellen Infektionen wirksamen Sulfonamide in gleicher Weise durch p Aminobenzoesaure in ihrer Wirkung beeinträchtigt werden und daß die Aufhebung der Hemmungswirkung mancher Sulfonamide durch p Aminobenzoesaure zwar ein theoretisch sehr interessantes Problem ist aber durchaus nicht von grundsatzlicher Bedeutung für die Erklarung der Wirkungsweise der Sulfonamide

Aus den beschriebenen Beobachtungen ergibt sich m E, daß der entscheidende Einfluß der Sulfonamide in der Regel nicht eine restlose Abtotung der Bakterien durch das Chemotherapeutikum sein kann Vielmehr scheint mir *eine partielle Schadigung der Bakterien und eine Hemmung ihrer Vermehrung ausschlaggebend und ausreichend zu sein um den normalen Abwehrmaßnahmen des Korpers insbesondere phagozytaren Prozessen und auch extrazellulären Einflussen zum endgultigen Erfolg zu verhelfen* wenn der Organismus noch reaktionsfahig ist und sich nicht schon in einem fast nahezu reaktionslosen Zustand befindet **Die Sulfonamide wirken, indem sie selbst oder im Korper aus ihnen entstandene Spaltprodukte das Wachstum der Bakterien hemmen und die Bakterien schadigen die dann den naturlichen Abwehrfunktionen vollig unterliegen Dem Wirtsorganismus kommt daher beim Zustandekommen der Sulfonamidwirkung eine entscheidende Mitwirkung zu**

Die Tatsache, daß die Wirkung der Sulfonamide auf Bakterien in Serum Aszites und besonders in der Blutplatte sehr viel eindrucks

schwer vorstellbar daß bei ausgedehnten Nekrosen und Thrombosen das chemotherapeutische Mittel immer noch in genügender Konzentration an den Herd herankommen kann Auch für die Behandlung anderer Erkrankungen, z B Glomerulonephritis müssen anatomische Besonderheiten Berücksichtigung finden Bei der Glomerulonephritis die in den meisten Fällen auch als typische Streptokokkeninfektion anzusprechen ist — nach Volhard sind die meisten Fälle von Glomerulonephritis durch Streptokokken bedingt — erfolgt das bevorzugte Angreifen der Kokken oder ihrer Toxine wie vorher an anderen Organen geschildert auch an den Gefäßen und zwar hauptsächlich an den Kapillaren des Glomerulus Ist man sich aber einmal über die anatomischen Verhältnisse bei der Glomerulonephritis klar geworden so wird man auch hier nur in den ersten Stadien eine Heilung erwarten können, denn sind erst Verwachsungen der Kapillarschlingen untereinander oder mit der Glomeruluskapsel aufgetreten muß der Prozeß zu einem irreparablen Schaden führen ganz gleich ob es gelingt die Erreger noch abzutöten oder nicht

Ist es bei einer Sepsis bereits zur Ausbildung klinisch feststellbarer Gefäßherde z B einer ausgedehnten Thrombophlebitis gekommen ist die chemotherapeutische Beeinflussung des Krankheitsprozesses naturgemäß viel schwieriger Treten erst einmal von der Blutbahn kaum noch zu erreichende Nekrosen auf so wird die Aussicht auf den zu erringenden Erfolg schlecht Das macht m E auch die Behandlung der chronischen Endokarditis so schwierig, denn die Herzklappen sind praktisch gefäßlose Häute, sind hier in nekrotischen Bezirken einmal Bakterienansammlungen entstanden so dürften sie dem chemotherapeutischen Zugriff nur noch schwer zugänglich sein Für die dargelegten Ansichten lassen sich auch experimentelle Unterlagen erbringen

Der umstehende Versuch zeigt, wie die gleichen Kokken nur unter verschiedenen Bedingungen injiziert, chemotherapeutisch von den selben Dosen des Medikamentes ganz verschieden beeinflußt werden Sind die Kokken in Agar eingeschlossen so sind sie dem chemotherapeutischen Angriff viel schwerer zugänglich

Auch bei Versuchen einer chemotherapeutischen Behandlung von Pneumonien z B mit Sulfapyridin, erfordert der anatomische Zustand eine besondere Berücksichtigung In dem Frühstadium in dem sich die Alveolen mit einem Exsudat füllen das für die Pneumokokken einen idealen Nährboden dar teilt sind die Lungenkapillaren noch weit und prall mit Blut gefüllt, so daß ein Chemotherapeutikum in hoher Konzentration in die Herde hineingelangen kann und voll zur Wirkung kommt In dem fortgeschrittenen Stadium hingegen, wenn die Lungenalveolen prall mit Fibrin, Leukozyten usw angefüllt sind sind die Kapillaren in ausgedehntem Gebiet vollkommen

und Prontosil rubrum und Prontosil solubile dies bei dieser Versuchsanordnung nicht tun Das beruht darauf, daß nach Verabreichung von Prontosil rubrum und Prontosil solubile die wirksamen Substanzen erst im Korper gebildet werden und dadurch wohl auch ihre spezifisch höhere Wirkung bei vielen Erkrankungen zu erklären ist, z B bei Erysipel usw (vgl Colebrook, Anderson, Polony, Askebv u a) Diese Substanzen sammeln sich im Organismus in den entzundeten Gebieten an ferner in den Hauptabwehrzentren des Körpers, in denen die Krankheitskeime schon normalerweise phagozytiert und vernichtet werden An diesen Orten, z B den Kupfferschen Sternzellen findet eine Umwandlung dieser Verbindungen zu wirksameren Bestandteilen statt, zum Teil wird wohl auch durch Reduktionswirkung an diesen Stellen P A abgespalten und es entsteht an diesen Orten der hochsten Abwehr eine höhere Konzentration als im übrigen Korper *Nach den Untersuchungen von* Levaditi Bequignon und Reinié wird per os verabreichtes 4 Sulfamido 2,4 diaminoazobenzol in Entzündungsgeweben elektiv gespeichert Ob die Reduktionsprodukte nach Verabreichung von Prontosil rubrum und Prontosil solubile die in erster Linie wirksamen Substanzen sind ist ungeklart

Das Zusammenspiel von Chemotherapeutikum und Organismus bedingt also bei den Sulfonamiden den Heilungserfolg

Sehr wesentlich ist der therapeutisch zu erwartende Erfolg auch von anatomischen Besonderheiten des einzelnen Falles abhängig So beobachteten wir bei experimentellen Streptokokkenphlegmonen des Kaninchens bemerkenswerterweise schon 48 Stunden nach der Infektion hochgradige Gefäßveränderungen durch das Eindringen der Bakterien, ja sogar frische Endokarditisfalle Ganz besonders auffallend war bei diesen schweren experimentellen Erkrankungen, ausgehend von Muskelphlegmonen der Extremitäten, stets die bevorzugte Beteiligung des ganzen Gefaßsystems so der Kapillaren der Leber, in denen die Endothelien durch die Giftwirkung der Streptokokken zu ausgedehntem und raschem Zerfall kamen, ferner zeigten sich *schwere Veränderungen an größeren Gefaßen oder am Endokard*, das ja ebenfalls dem Gefäßendothel zugerechnet werden könnte Die an nicht behandelten Kaninchen mit Streptokokkenphlegmonen beschriebenen anatomischen Veranderungen zeigen uns die Grenzen der Chemotherapie auf die naturgemäß auch bei den menschlichen, durch Streptokokken bedingten Erkrankungen fur die Chemotherapie vorhanden sind

Auch die Streptokokkenphlegmonen des Menschen zeigen ganz ähnliche *charakteristische Verlaufsformen wie wir sie bei den* Muskelphlegmonen der Kaninchen sehen, nur daß bei Menschen so akut und foudroyant verlaufende Streptokokkeninfektionen seltener sind und wir mehr subakute und chronische *Infektionen beobachten* Es ist

chwer vorstellbar daß bei ausgedehnten Nekrosen und Thrombo en das chemotherapeutische Mittel immer noch in genugender Konzentration an den Herd herankommen kann Auch fur die Behandlung anderer Erkrankungen, z B Glomerulonephritis, mü sen anatomische Be onderheiten Berucksichtigung finden Bei der Glomerulonephritis, die in den mei ten Fallen auch als typi che Streptokokkeninfektion anzu prechen ist — nach Volhard sind die meisten Falle von Glomerulonephritis durch Streptokokken bedingt — erfolgt das bevorzugte Angreifen der Kokken oder ihrer Toxine wie vorher an anderen Organen geschildert auch an den Gefaßen, und zwar hauptsachlich an den Kapillaren des Glomerulu Ist man sich aber einmal uber die anatomischen Verhältnis e bei der Glomerulonephritis klar geworden so wird man auch hier nur in den ersten Stadien eine Heilung erwarten können, denn sind erst Verwachsungen der Kapillarschlingen untereinander oder mit der Glomeruluskapsel aufgetreten muß der Prozeß zu einem irreparablen Schaden fuhren ganz gleich ob es gelingt, die Erreger noch abzutoten oder nicht

I t es bei einer Sepsis bereits zur Au bildung klini ch feststellbarer Gefaßherde z B einer ausgedehnten Thrombophlebitis gekommen ist die chemotherapeuti che Beeinflu ung des Krankheitsproze es naturgemäß viel schwieriger Treten erst einmal von der Blutbahn kaum noch zu erreichende Nekrosen auf, so wird die Au sicht auf den zu erringenden Erfolg chlecht Das macht m E auch die Behandlung der chronischen Endokarditis so schwierig denn die Herzklappen sind praktisch gefaßlose Häute sind hier in nekroti chen Bezirken einmal Bakterienan ammlungen entstanden so dürften sie dem chemotherapeutischen Zugriff nur noch schwer zugänglich sein Fur die dargelegten An ichten lassen sich auch experimentelle Unterlagen erbringen

Der um tehende Versuch zeigt, wie die gleichen Kokken nur unter verschiedenen Bedingungen injiziert chemotherapeutisch von denselben Dosen des Medikamentes ganz verschieden beeinflußt werden Sind die Kokken in Agar eingeschlossen, so sind ie dem chemotherapeutischen Angriff viel chwerer zugänglich

Auch bei Versuchen einer chemotherapeuti chen Behandlung von Pneumonien z B mit Sulfapyridin erfordert der anatomische Zustand eine besondere Berücksichtigung. In dem Fruhstadium in dem sich die Alveolen mit einem Exsudat fullen das fur die Pneumokokken einen idealen Nährboden darstellt sind die Lungenkapillaren noch weit und prall mit Blut gefullt so daß ein Chemotherapeutikum in hoher Konzentration in die Herde hineingelangen kann und voll zur Wirkung kommt. In dem fortgeschrittenen Stadium hingegen wenn die Lungenalveolen prall mit Fibrin Leukozyten usw angefullt ind sind die Kapillaren in ausgedehntem Gebiet vollkommen

Mäuse infiziert mit Streptokokken W 1 100 in NaCl Lösung intramuskulär 3mal behandelt nach 1, 8 und 24 Stunden

	Anzahl der Tiere	Dosierung je 2 Tiere	Es leben 48 Std nach der Infektion	Es *bleiben* am Leben
Kontrollen	18		5	0
P A 0 4 u 4 % s c	10	4 % 2 0 1 0 0 4 0 2 ccm 0 4 % 0 5 ccm	6	0
i m	10	4 % 1 0 0 5 0 2 0 1 ccm 0 4 % 0 5 ccm	10	1
				4
Prontosil solubile 0 4 % s c	10	Dosierung entsprechend wie bei P A	10	6
u 4 % i m	10		9	2
				8
I 54 0 4 u 4 % s c	10	Dosierung entsprechend wie bei P A	7	5
i m	10		8	5
I 175 1 u 10 % s c	10		8	4
i m	10		10	6

Derselbe Versuch aber die Streptokokkenkultur statt mit NaCl mit 2%igem Agar verdünnt

Kontrollen	14		2	0
P A s c	10		10	0
i m	10		7	0
Prontosil solubile s c	10		10	1
i m	10		7	0
I 54 s c	10		7	1
i m	10		9	0
I 175 s c	10		7	0
i m	10		5	0

komprimiert, so daß es schwer sein *durfte*, daß das *Chemotherapeutikum* nun noch in genugender Konzentration an den Herd herankommt

Die bei der Chemotherapie der Gonorrhoe zuweilen beobachteten Versager fuhren **Spiethoff**, **Schreus**, **Glingar** und **Gennerich** u a ebenfalls zum Teil auf anatomische Ursachen zuruck, nämlich fokale Herde, in denen die Gonokokken von dem verabfolgten Chemotherapeutikum nicht erreicht werden

Nicht nur die aufgezeigten Falle von ganz frischer Endokarditis die experimentell in 48 Stunden zur Entwicklung kommen kann sondern auch die schnelle Vermehrung mancher Keime in den Körpergeweben fordern bei schweren Erkrankungen den raschen Entschluß

zu einer intensiven Behandlung mit Prontosil oder seinen Derivaten auch beim Menschen. Niemals soll man kleine verzettelte Dosen geben. Damit ist keine endgültige Hemmung des Keimwachstums sowie erst recht nicht eine Vernichtung der Bakterien zu erzielen.

Die wichtigsten Voraussetzungen für das Zustandekommen eines guten Sulfonamideffektes im infizierten Organismus sind die folgenden:

I. Es muß rasch genug eine genügende Sulfonamidkonzentration im Organismus und besonders in den Infektionsherden erzielt werden. Aus diesem Grunde hohe Anfangsdosen![1] Wiederholung der Gaben im Abstand von 4—6 Stunden, damit der erzielte Effekt nicht verpufft. Bei schweren Fälle sollen die wiederholten Gaben auch nachts nicht ausgesetzt werden. Dauer der Verabreichung wenigstens 3—4 Tage lang. Wenn in 3—4 Tagen gar kein Erfolg eintritt, ist eine weitere Behandlung so gut wie aussichtslos. Wahrscheinlich handelt es sich dann um Keime, die für die verwendeten Sulfonamide nicht genügend angreifbar sind, oder der Körper befindet sich in einer reaktionslosen Phase.

II. Der erreichbare Effekt ist aber keinesfalls allein von der Höhe der im Blut und den Geweben erreichten Sulfonamidkonzentration abhängig, sondern entscheidend von der Mitreaktion des Organismus, weshalb alle bewährten ärztlichen Maßnahmen, die diese unterstützen, nach wie vor zu fördern sind, um den Erfolg mit den kleinsten noch optimal wirksamen Dosen zu erreichen.

III. Liegen lokal zugängliche infizierte Wunden oder Infektionsherde vor, so bietet die lokale Anwendung geeigneter Sulfonamide den großen Vorteil, so hohe Heilmittelkonzentrationen in dem infektionsgefährdeten Gebiet zu erzielen, wie sie durch parenterale oder orale Gaben nie zu erzielen wären. Selbst bei Gasödem gefährdeten Wunden wurden die Heilaussichten grundsätzlich andere, seitdem wir im Marfanil und seinen Derivaten Substanzen kennengelernt haben, die gegenüber Gasödemkeimen eine besonders hohe spezifische Wirkung erkennen lassen. Durchschlagende Erfolge aber sind aus den dargelegten Gründen nur bei Frühanwendung zu erwarten, da schon nach wenigen Stunden die Vermehrung gerade dieser Keime und die Toxinproduktion so groß ist, daß keinerlei Aussicht auf Erfolg mehr besteht, ganz gleich welches therapeutische Verfahren man anwenden würde. Ist das infizierte Wundgebiet z. B. bei kleinem Ein- und Ausschuß aber in der Tiefe vorliegenden Trümmerhöhlen ohne Operation nicht zugänglich, so sind bis zum Zeitpunkt der Operation auch genügend große orale oder parenterale Gaben geeigneter Sulfonamide zu verabreichen, um eine Überschwemmung des Körpers mit den sich rasch vermehrenden Gasödemkeimen und ihren Toxinen zu verhindern. Bei der operativen Wundversorgung hat dann nach Freilegung der infizierten Wundflächen re-p

[1] Domagk u. Hegler, Chemotherapie, 3. Auflage.

infizierten Wundhohlen eine erneute Einpuderung des infektionsgefährdeten Gebietes zu erfolgen Dieses Vorgehen gilt nicht nur fur Extremitatenverletzungen, sondern entsprechend den bisher in der Praxis gesammelten Erfahrungen auch fur Appendixperforationen, Peritonitis, Bauch, Brust und Schadelverletzungen (Muller und Thompson, Reinhardt, Krueger u a) Bei schweren Gasödeminfektionen, Pneumonien usw wird die Chemotherapie zweckmäßig mit der Serumtherapie kombiniert

Daß die Sulfonamidbehandlung auch in der Behandlung der echten Sepsis bisweilen noch etwas zu leisten vermag, wird heute von keinem wirklichen Kenner der Therapie bezweifelt Je fruher und energischer die Behandlung einsetzen kann, desto vorteilhafter ist es fur den Patienten Herrell und Brown (Mayo Klinik, Rochester) unterzogen 155 in ihrer Klinik behandelte Septikamiefalle einer kritischen Betrachtung Zur Beurteilung wurden nur solche Patienten herangezogen, bei denen das klinische Bild dem der Sepsis entsprach und bei denen außerdem positiver Bakterienbefund im Blut vorlag, Patienten mit subakuter, bakteriell bedingter Endokarditis sind als Sondergruppe hierbei nicht einbezogen Von 155 Patienten mit Septikämie, verursacht durch hamolytische Streptokokken, Streptococcus viridans, Staphylokokken, Pneumokokken und Kolibazillen, wurden 103 einer Sulfonamidbehandlung unterzogen 103 S A behandelte Patienten stehen im Vergleich zu 52 chemotherapeutisch nichtbehandelten, die zur gleichen Zeit in der Klinik waren und außerdem zu 119 gleichartigen, nicht S A behandelten Patienten der Jahre 1934—1936, als in Amerika noch keine Sulfonamide zur Therapie zur Verfugung standen Die Heilungsziffer bei den S A behandelten Septikamiepatienten ist doppelt so hoch wie bei Patienten die allein den fruher ublichen Behandlungsmethoden unterworfen wurden Da die meisten Septikamien durch hamolytische Streptokokken und Staphylococcus aureus verursacht werden und diese Keime glucklicherweise fur Sulfonamide empfindlich sind, haben Patienten mit diesen Infektionen die besten Aussichten fur eine Heilung

Der Angriffspunkt der chemotherapeutischen Substanzen muß ein anderer sein als der der spezifischen Seren obwohl manche Analogien bestehen Am deutlichsten wird der Unterschied in den Blutkulturversuchen klar, kein Serum, zu Plattenkulturen zugesetzt, ist imstande, das Bakterienwachstum direkt zu hemmen oder zu verhindern wie das die Sulfonamide bei Streptokokken Pneumokokken Gonokokken, Meningokokken und sogar Anaerobiern sehr eindrucksvoll tun

Da die Angriffspunkte der chemotherapeutischen Substanzen und der Seren nicht identisch sind, ist sehr wohl vorstellbar, daß Serum und Chemotherapeutikum sich ergänzen konnen, wie dies auch experimentell und klinisch nachgewiesen werden konnte

Immer wieder hort man den Einwand, daß die im Experiment bei

kunstlichen Infektionen erzielten Ergebnisse mit den bei menschlichen Infektionen zu erzielenden nicht in Parallele gesetzt werden könnten Dieser Einwand hat fraglos eine Berechtigung wenn auch eine nur beschrankte Die Abweichungen ergeben sich auch hier in der Hauptsache aus verschiedenen Resorptionsbedingungen und verschiedener Verträglichkeit usw Wenn die Sulfonamide nicht in genugender Konzentration an den Infektionsherd herangelangen können können sie ihre Wirkung nicht voll entfalten aber wie die Versuche zeigen, sind kleine Konzentrationen einer hochwirksamen Substanz oft wesentlich besser als hohe Konzentrationen weniger wirksamer Substanzen Der durch die Resorption beim einzelnen Patienten erreichte Blutspiegel ist keineswegs allein ausschlaggebend fur den erwarteten Heileffekt Selbst hochste Sulfonamidkonzentrationen fuhren nicht immer zum Erfolg wenn die naturliche Mitreaktion des Organismus fehlt Janbon, Chaptal, Lazergues u a haben auf die enormen Anreicherungen von Sulfonamiden aufmerksam gemacht, zu denen es in den Geweben des Menschen kommen kann wenn die Ausscheidung gestort ist oder es zu einer Austrocknung der Gewebe infolge Erbrechens usw kommt Aber selbst unter normalen Bedingungen zeigt sich daß gewisse Sulfonamide in einzelnen Geweben besonders stark gespeichert werden konnen Je fruher und energischer die Sulfonamidtherapie einsetzt desto größer sind die Erfolgsaussichten um so kleinere Gesamtdosen sind notig um zu einem gunstigen Enderfolg zu kommen Trotz hohen Blutspiegels muß die Sulfonamidtherapie versagen wenn die Sulfonamide wegen Abkapselung des Infektionsherdes nicht mehr genugend zur Geltung kommen konnen Wenn wir die Behandlung fruhzeitig und energisch einleiten ganz gleich ob per os parenteral oder lokal wird das Wachstum der Keime schon im Beginn der Infektion verhindert Je mehr Keime aber schon zu Beginn der Behandlung vorhanden sind oder noch zur Entwicklung kommen um so starker muß die zelluläre Mitreaktion des Organismus sein Nach der Einwirkung eines wirksamen Sulfonamids werden die Bakterien von den Leukozyten angegriffen, als ob sie harmlose Saprophyten waren ein bei Streptokokken und Gasodembazillen ganz ahnlicher Vorgang Je fruher die Sulfonamidbehandlung mit hohen Dosen einsetzt, um so geringer ist die notwendige Mitreaktion des Korpers, umgekehrt sind bei starkerer Mitreaktion des Organismus schon bei kleinen Gaben und niedrigem Blutspiegel gute therapeutische Erfolge zu erwarten Deshalb ist ein hoher Blutspiegel bei schweren Allgemeininfektionen wesentliche Voraussetzung fur den Erfolg, aber noch keine Garantie

Es ist vielfach diskutiert worden ob die Sulfonamide oder ihre im Korper entstehenden Spaltprodukte außer dem direktem Angreifen nicht auch noch eine indirekte Wirkung ausuben indem sie den Organismus zu erhöhter Abwehr anregen Dieser Faktor kann beispiels

weise bei den Sulfonamiden zutreffen die im RES gespeichert werden An diesem Ort werden bei einer Allgemeininfektion die Keime die sich in der Blutbahn befanden besonders hochgradig phagozytiert Sie kommen also hier mit den Heilmitteln in intensivste Berührung was wahrscheinlich einen großen therapeutischen Vorteil für diejenigen Substanzen bedeutet die infolge ihrer physikalisch *chemischen Eigenschaften hier gespeichert werden* Ob diese Substanzen aber darüber hinaus noch durch ihre Speicherung eine erhöhte Reizwirkung entfalten scheint sehr fraglich Bei den von uns durchgeführten experimentellen Infektionen haben wir keinen Anhalt dafür gewinnen können denn durch Zufuhr von das RES stark reizenden Mitteln, z B durch Injektionen von Milch Casein und zahlreichen anderen unspezifisch wirksamen Reizmitteln, haben wir in unseren Versuchen niemals eine Wirkung erzielen können, auch bei gleichzeitiger Verabreichung mit den Sulfonamiden keinen Effekt beobachtet der eindeutig für eine Wirkungsverbesserung gesprochen hätte Bei so schweren Infektionen wie wir sie im Experiment durchführen dürfen wir das wohl auch kaum erwarten da hier bereits infolge der Schwere der Infektion das RES und alle natürlichen Abwehrkräfte schon *maximal mobilisiert sind* Bei den leichteren Infektionen des Menschen sind Beobachtungen gemacht worden die einen solchen zusätzlichen Effekt durch unspezifisch wirksame Substanzen durchaus als möglich erscheinen lassen so hat z B Neumann eine Steigerung des Sulfonamideffektes durch zusätzliche Detoxingaben beschrieben Durch die Sulfonamidtherapie helfen wir dem Körper, die Infektion mit seinen natürlichen Abwehrkräften zu überwinden Aus diesem Grund ist es wichtig daß wir auf keine Maßnahme verzichten, die sich sonst zur Bekämpfung der vorliegenden Infektion als zweckmäßig erwiesen hat Da manche Autoren glauben daß aus der direkten Einwirkung der Sulfonamide auf die Bakterien und die geschilderte dadurch bedingte Mitreaktion der Leukozyten, Histiocyten, Phagozyten und humoralen Abwehrprozesse aber noch nicht alle bei der Sulfonamidtherapie vom Arzt beobachteten Erscheinungen erklärt werden können haben Marx Brandis u a diskutiert ob nicht ein wesentlicher Anteil der Sulfonamidwirkung auf einer Einwirkung auf die zentrale Regulation der Infektionsabwehr des Organismus beruht worüber wir aber noch sehr wenig Gesichertes wissen

Literatur

Amersbach Arch f Ohren Nasen Kehlkopfheilkunde 1942 151
Anderson Lancet 1939 Nr 6048 257
Arloing Thévenot Viallier Compt rend Soc Biol 136 601 (1942)
Askeby Ugeskr Laeg (dän) 1939 Nr 16
Auhagen Hoppe Seylers Zschr f phys Chemie Bd 277 197 (1943)
Barlow und Climenko J amer med Assoc 116 282 (1941)
Baumgärtel Dtsch. med Wschr 1943 748

Bergonzini Boll. Soc ital Biol sper Bd 16 325 und 459 (1941)
Blaich Arch f Dermat. 180 105—109 (1940)
Böckmann Dissert. Göttingen 1940
Brandis Klin Wschr 1942 1037
Bratton White und Marshall Proc Soc exper Biol a. Med 42 847 (1939)
Brucellato Giorn Batter 26 210 (1941)
Burgers Zbl Bakter., Orig 144 223 (1939)
Carpenter Charles Allison Proc. Soc exp Biol a Med. 48 476 (1941)
Carpenter Hawley und Barbour J Bacter 36 280 (1938)
Proc Soc exper Biol a Med 41 255 u 354 (1939)
Casten Fried Hallmann Ann Surg Gyn Obst. 76 726 (1943)
Chandler und Janeway Proc Soc exper Biol a. Med 40 179 (1939)
Chang Amer Journ trop med 22 471 (1942)
Climenko Proc Soc exp Biol a Med 43 624 (1940)
Coccinis Brit med J 1938 845/901
Colebrook Lancet 1938 II 14 5 Lancet 1939 II 158
— Buttle und O Meara Lancet 1936 Nr 5910 1339 1923
— Kenny Lancet 1936 Nr 5851 1279 u Nr 5910 1319
Cutting Gebhard Science 94 568 (1941)
Doczy Münch. med. Wschr 1941 277
Doczy und Horváth Dermatologicy Separatum 79 Nr 5 (1939) Dermat. Wschr 1939 Nr 37 1128
Domagk Dermat. Wschr 107 Nr 27 77 (1938) Z klin Med 132 745 (1937) 136 167 (1939) Dtsch med Wschr 1943 S 379
Domagk Hoppe Seylers Z chr f phys Chemie Bd 274 55 (1942)
Dorfman Rice Koser und Saunders Proc Soc exper Biol a Med 45 750 (1940)
Dosch Ref im Zbl Path 77 334 (1941) W klin W 1941 S 926
Erdbrügger Dissertation Göttingen 1943
Feinstone Williams und Florestano Proc Soc exp Biol a Med 49 137—140 (194.)
Feldt Klin Wschr 1941 945
Felke Klin Wschr 1938 1 13 Nr 16 568 (1939) Arch f Dermat 178 H 1 45 u. H. 2 152 (1938)
Fleming Lancet 1938 II 74
— Journ Path a. Bact. Bd 50 69 (1940)
— Bochem Journ Bd. 36 1 (1942)
Flynn Kohl Proc Soc exp Biol a. Med Bd 47 466 (1941)
Fodor Neumann Helvet. med Acta Bd 8 103 (1941)
Frei Schweiz med. Wschr 1942 763
Fuller u Maxted Brit J exper Path 20 177 (1939)
Gärtner Zbl f Bakt. Par Inf 50 97 (1943)
Gay und Clark J of exp Med 66 535 (1937)
Gay Clark Street Miles J of exper Med 69 607 (1939)
Gennerich Dermat. Wschr 106 541 (1938)
Gley Girard Compt. rend des Séances 1937 1027
La Presse méd 1936 1775
La Presse méd 1937 1 91
Glingar Med Klin (Wien Ausgabe) 1938 241
Glynn Journ Path a Bact. 53 183 (1941)
Gordonoff und Mündel Schweiz med Wschr 1941 769
Gross Cooper und Lewis Proc Soc exper Biol a Med 38 275 (1938)
Green Brit. J exper Path 1940 Nr 21 38
Grumbach Hegglin Schweiz. med Wschr 1942 1369

Gunther Zbl Bakt Orig **143** 399 (1939)
Hammerschmidt Zbl Bakter Orig **144** 443 (1939)
Herrell und Brown Ref Dtsch med Wschr **1941** 611
Hess Dissertation Dusseldorf 1942
Heubner Dtsch med Wschr 1943 385
Hirsch Science 1942, Nr 2484 139
Hoare Lancet **1938** Nr 5977 655
Huntington Proc Soc exper Biol a Med **38** 328 (1938)
Hurteau Canad med Assoc 1941 327 J A M A **117** 226 (1941)
Illény Biochem Zschr Bd 311 S 19 u 24 (1942)
McIlwain Biochem Journ Bd 36 6 (1942)
Ivanovics Zschr f Immunforschung **101** 58 (1942) **103** 469 1943
Ivanovics Schweiz Zeitschr fur Pathol u Bakt Vol VI S 298 (1942)
Iwanowa Russ Ref im Chem Zbl **1941** 1293
Jacoby Medawar Willmer Brit med Journ 1941 2 S 149
Janbon Chaptal Lazergues Presse méd 1942 507
Jeanneney Castenet und Cator C r Soc Biol Paris **128** 665 (1938) **130** 1024 (1939)
Jensen Schmith Brandt Klin Wschr 1942 1042
Johnson Science Bd 95 104 (1942)
Julius Winkler Antonie van Leeuwenhoek **7** 153 und 161 (1941)
Kämmerer Verh dtsch Kongr inn Med **1914** S 704
Kauffmann und Schmith Acta Path scand **20** 1 (1943)
Keltch Baker Krahl Clowes J Proc Soc exp Biol N Y **47** 533 (1941)
Kimmig Klin Wschr **1941** 235
King Henschel und Green J amer med Assoc **113** 704 (1939) Proc Soc exper Biol a Med **38** 810 (1938) **39** 208 (1939)
Kollath Raabe Klin Wschr 1942 840
— — Klin Wschr 1943 401 und 434
Krueger Dtsch med Wschr 1943 S 417
Kuhn Schwarz Ber der Dtsch Chem Ges Bd 74 1617 (1941)
Kuhn Die Chemie Bd 55 1 (1942)
Lajos Biochem Zschr **311** 19 u 92 (1942)
Landy Larkum Oswald Streightoff Science Bd 97 265 (1943)
Landy und Wyeno Proc Soc exper Biol a Med **46** 59 (1941)
Levaditi Perault Presse méd 1941 1336
— — Compt rend Soc Biol Bd 135 1043 (1941)
— — Presse méd 1942 479
Levaditi Bull Acad Méd Paris **119** A 553 (1938) C r Soc Biol Paris **126** 1092 (1937) **127** 22 (1938) C r des Séances de l Acad **205** 1108 (1937) Le Mode d action des Dérivés Benzéniques Sulfurés dans les Infections Expérimentales Monographie de l Institut Alfred Fournier Paris 1937 Schweiz Z f allg Path u Bakt **1938** 365
— Bequignon und Reinié C r Soc Biol Paris **128** 352 (1938)
— Vaisman und Krassnoff Bull Acad Méd Paris **121** 730 (1939)
Link Klin Wschr **1943** 364
Locke Main und Mellon Proc Soc exper Biol a Med **39** 272 (1938) **40** 640 (1939) Science (N Y) 88 620 (1938) **90** 231 (1939) J of Immun **36** 183 (1939) Science (N Y) **1941** Bd 93 66 Nr 2403 66
— und Mellon Science (N Y) **1939** Nr 90 231
Lockwood J of Immun **35** 155 (1938)
— Coburn und *Stokinger* J amer med Assoc **111** 2259 (1938)
Löhe und Brett Dermat Wschr **47** 982 (1942)

Long und Bliss Clin Use of Sulfanilamide New York 1939, J amer med Assoc 108 32 (1937) 109 1524 (1937) South med J 30 479 (1937) 31 508 (1938)
Lwoff Nitti Trefouël und Hamon Ann Inst Pasteur 1941 9—35
Main Lawrance Shinn und Mellon Proc Soc exper Biol a Med 42 11 (1939)
Main Shinn Mellon Proc Soc exper Biol a Med 39 272 (1938)
Major Zbl f Chir 1942 69 S 1605
Mann und Keilin Nature (Lond.) 146, 164 (1940)
Marx Klin Wschr 1942 30
Mayer Bull Acad. Méd Paris 117 727 (1937) Refer Presse med 1937 1009 Bull. Acad. Méd Paris 123 348 (1940)
Mayer u Oechslin C r Acad Sc Paris 205 181 (1937)
McCarty Proc Soc exp Biol a Med 46, 133 (1941)
MacLeod Proc Soc exper Biol a Med 41 215 (1939)
Marshall Physiologie Rev 19 240 (1939)
Martin Fisher Journ of Biol Chem. Bd 144 289 (1942)
Martin Fisher Thompson Arch Intern Med Bd 69 662 (1942)
Mclyn Mc Carty Proc Soc exper Biol a. Med 46 133 (1941)
McIntosh und Whitby Lancet 1939 I 431
Mellon Locke und Shinn Amer J med Sci 199 749 (1940)
Meyer Quartal Bull Sea View Hosp 3 380 (1938)
Miescher Schweiz med Wschr 1941 175
Miles Lancet 1941 Nr 6166 507
Min Sen Li Klin Wschr 1941 216
Müller Thompson Journ Amer Med Assoc Pd 118 189 (1942)
Neter Journ Inf Dis 68 278 (1941)
Neter Journ Bact. 40 383 (1941)
Neufeld und Bär Z. Hyg 123 116 (1940)
Neter J Bacter 40 383—394 Sept 1940
Nitti und Bovet C r Soc Biol Paris 119 1277 (1935)
Nitti und Palazzoli C r des Séances de l Acad des Sci 1940 Nr 23 813
Osgood und Brownlee J amer med. Assoc 110 349 u 1770 (1938)
— und Powell Proc Soc exper Biol a. Med 39 77 (1938)
Polony Dermat. Wschr 1939 Nr 7 188
Pammelkamp Jewell Proc Soc exp Biol a Med 45 169 (1940)
Reinhardt Bruns Beitr zur klin. Chir Bd. 174 120 (1942)
Pist Bloch Hamon Compt. rend Soc Biol 130 976 (1939) Ann Inst. Pasteur 64 203 (1940)
Rodaniche Kirsner Journ Parasit. 28 441 (1942)
Rosenthal Publ Health Rep 54 Nr 42 1880 (1939)
Poux und Chevé Compt rend Soc Biol 135 989 (1941) 136 272 (1942)
Rubbo Gillespie Nature Bd 146 838 (1940)
Saeker Klin Wschr 1941 1191
Schreiber Z. Kinderheilk 1941 648 Bd 62
Schreus Rhein Ärztebl 1937 H 24 294 Med Welt 1938 Nr 1 11
Selbie Brit J exper Path. 21 74 90 (1940)
Shaffer Science (N Y) 89 Nr 2310 547 (1939)
Shinn Main und Mellon Proc Soc exper Biol a. Med 40 640 (1939) 44 596 (1940)
Spiethoff Dtsch med Wschr 1938 1097 Dermat. Wschr 1939 Nr 33 985
Spink Jermsta Proc Soc exp Biol a Med 47 395 1941
Stamp Lancet 1939 Nr 6044 10
Stacey und Schlüchterer Nature (Lond) 143 724 (1939)
Stickl Gärtner Zschr f Hyg u Inf Krankheiten 123 591 (1942)

Mäuseversuche Bestimmung von P A in Leber Lunge Niere Milz Herz, Gehirn Blut und Muskel

Die Mause bekamen intravenös auf 1 g 0 3?5 mg Prontalbin Jedes Tier wurd einmal behandelt und dann nach ¼ bzw nach ½ 1 2 3 4 5 und 6 Stunden untersucht Fur jede Zeit wurden die Werte von drei Tieren bestimmt Die Ergebnisse sind die Mittelwerte aus den Versuchen Die eingeklammerten Werte zeigen den Gehalt an freiem Prontalbin die anderen das Gesamtprontalbin an[1])

Organ	¼ Std	½ Std	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	5 Std	6 Std
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%
Leber	35 4 (31 4)	33 (28 5)	27 1 (24 5)	20 4 (14)	14 1 (9 9)	13 3 (10 6)	7,4 (6 1)	3 4 (?3)
Lunge	30 7 (29 8)	} 30 7	26 9 (26 1)	} 20 5	12 3 (11 4)	14 8 (11 5)	6 6 (5 8)	3 9 (1 9)
Niere	38 4 (35 3)	37 1 (34 9)	29 1 (27)	29 3 (2? 4)	16 8 (14 7)	24 2 (17 1)	11 3 (9)	5 1 (3)
Milz	32,5 (30 9)	} 29 1	} 25 1	} 18 4	13 3 (10 5)	13 9 (10 7)	7 1 (5 4)	? (1 9)
Herz	31 5	} 30 4	27 3 (26 3)	26 9 (26 1)	11 7 (10 5)	13 8 (12,3)	6 6 (5 8)	3 (2 1)
Gehirn	11 8 (11 4)	} 16 4	} 21	19 8 (19)	11 1 (10 ?)	14 1 (12 1)	6 6 (5 7)	2 6 (2 4)
Blut	} 32	34 (32)	32 2 (28 2)	25 (24)	13 (10 5)	19 (14 8)	} 6 5	5 6 (4)
Muskel	— —	— —	38 (29 2)	29 1 (26 2)	15 3 (14 3)	} 14 6	7 2 (5 7)	3? (2 7)

nahme von Knochen und Fett Die Verteilung des P A im Organismus *ähnelt nach* **Marshall** *der Verteilung von Harnstoff re p* Äthylalkohol Es kann sogar ähnlich wie Harnstoff zur Bestimmung des Wassergehaltes im Organismus benutzt werden (**Painter**)

Über die Verteilung des P A in verschiedenen Organen von Versuchstieren konnten wir die *nachstehenden Befunde erheben*

Die hochsten P A Werte werden in den Geweben bei lokaler Anwendung erreicht Es sind Werte bis zu 200, ja 800 mg% beobachtet worden **Legroux** fand nach Einverleibung von 8 g P A in eine Operationswunde eines Menschen 3 Stunden nach der *Verabreichung* noch eine Konzentration von 250 mg% die Blutwerte hielten sich niedrig, nach 60 Stunden war die Resorption beendet und kein P A im Blut mehr nachweisbar Das erklärt die uberlegene Wirkung der

[1]) Bei innerhalb der Fehlergrenzen liegenden Abweichungen zwischen Gesamtprontalbin und freiem Prontalbin wurde der höchste Bestimmungswert gewählt

Die Mäuse bekamen per os auf 1 g 0,325 mg Prontalbin. Jedes Tier wurde einmal behandelt und dann nach 1/4 bzw. nach 1/2, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 Stunden getötet. Für jede Zeit wurden die Werte von drei Tieren bestimmt. Die Ergebnisse sind die Mittelwerte aus den Versuchen. Die eingeklammerten Werte zeigen den Gehalt an freiem Prontalbin, die anderen das Gesamtprontalbin an.

Organ	1/4 Std	1/2 Std	1 Std	2 Std	3 Std	4 Std	5 Std	6 Std
	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%	in mg%
Leber	27,5 (25,7)	28,8 (26,7)	26,9 (23,6)	17,4 (16,3)	15,4 (14,1)	9,8 (7,7)	7,1 (5,3)	3,9 (3,3)
Lunge	24,2 (23,3)	27,7	2[illegible],9	18,6 (18,3)	15,9 (15)	8,7 (8,3)	6,1 (4,8)	3,4
Niere	32,8 (30,9)	35 (30,1)	30,9 (27,5)	23,1 ([illegible])	21,6 (18,3)	15 (10,7)	7 (6,1)	5,8 (4,6)
Milz	27,1 (23,3)	26,6	25,9 (23,8)	18,1 (17,3)	17,1 (16,8)	9,4 (7,6)	4,8 (4,4)	3,3 (3,2)
Herz	26,1 (25)	26,3	24,8	18,1 (17,6)	16,9 (14,3)	9 (8,4)	4,7 (4,1)	[illegible],1
Gehirn	7,9	10,7	16,8	14,3	14,8 (14,4)	9,2 (8,2)	5,2	3,9 (2,6)
Blut	24	27,3 (26)	23	18,7	15,3 (15)	10,3 (9,5)	5,7 (5,1)	4,5 (4)
Muskel	25,8 (25,1)	26,1 (24,8)	27,4	20,8 (20)	18,7 (16,[illegible])	10,6 (8,4)	5,7 (5,2)	4,1 (3,8)

lokalen Sulfonamidanwendung bei äußerlich zugänglichen noch lokalisierten und nicht generalisierten infektiösen Prozessen, denn bei allgemeiner Behandlung per os können auch im Infektionsherd nur die im Blut erzielbaren Werte von etwa 10—15 mg% selbst nach hohen Dosen beim Menschen erreicht werden. Daß die Sulfonamide von der Wundoberfläche resorbiert werden, ergibt sich daraus, daß sie bei lokaler Behandlung im Blut und Urin nachgewiesen werden konnten. *Die hierbei beobachteten Blutwerte* sind allerdings gering, kaum je über 1—2 mg%, was wohl auch erklärt, daß selbst abnorm hohe Dosen bei äußeren Wunden lokal angewendet bisher noch niemals zu irgendwelchen unerwünschten allgemeinen Nebenwirkungen Anlaß gegeben haben. Nach intraperitonealer Einverleibung scheint die Resorption wesentlich schneller zu erfolgen (Muller und Thompson). Dees sah nach i. p. Darreichung von 20 g P. A. eine Blutkonzentration bis zu 19,5 mg%.

Bei lokaler Einbringung von verschiedenen Sulfonamiden in Haut- und Muskelwunden von Kaninchen zeigte sich, daß nach Verabreichung von P. A. das Maximum der Blutkonzentration mit 1 bi

Bestimmung von Sulfonamiden in Liquor, Blut Leber Gehirn und Niere bei jeweils 2 Kaninchen

Prontalbin.

Liquor (in mg%)		Blut (in mg%)		Leber (in mg%)		Gehirn (in mg%		Niere (in mg%)	
frei	ges [1]	frei	gesamt	frei	gesamt	frei	gesamt	frei	gesamt
Eine Dosis zu 1 g/kg per os nach 6 Stunden getötet.									
4	53	2	8	15	168	31	62	3[illegible]	269
2	26	12	45	16	66	14	28	75	11
Eine Dosis zu 1 g/kg per os nach 24 Stunden getötet.									
—	—	05	1	1[illegible]	26	06	1,2	05	2
04	08	05	05	15	—	05	1	05	2,2
Erste Dosis zu 1 g/kg per os, zweite Dosis 6 Stunden nach der ersten dritte Dosis 24 Stunden nach der ersten (je 1 g/kg) nach der dritten Dosis nach 6 Stunden getötet									
4	4	5	15	32	178	3	4	45	20
20	20	30	40	223	49	22,1	31	27,7	443
Zweite Dosis 6 Stunden nach der ersten dritte Dosis 24 Stunden nach der ersten vierte Dosis 30 Stunden nach der ersten fünfte Dosis 48 Stunden nach der ersten und 6 Stunden nach der letzten getötet (je 1 g/kg per os)									
20	20	20	20	232	272	20	20	246	308
28	28	2[illegible]	32	284	366	2[illegible]4	298	29[illegible]	40

5 mg% in 5 Stunden erreicht war Nach 24 Stunden waren bereits 50% der verabreichten Menge im Urin ausgeschieden und zwar 90% *in acetylierter Form* Von Sulfapyridin und Sulfathiazol wurden wesentliche Mengen nicht resorbiert die Ausscheidung von S P betrug in 24 Stunden 7% davon 70—80% acetyliert Die Ausscheidung des S Th belief sich auf 18% in 24 Stunden, davon 75% acetyliert (Goodwin, Findlay) Jensen, Johnsrud und Nelson sahen nach lokaler Anwendung von P A bei komplizierten Frakturen de Menschen Blutwerte bis zu maximal 6—14 mg% Nach einmaligen lokalen Dosen von 5 g P A stellten Hawking und Piercy fest, daß Blutkonzentrationen von 1,5 mg% nur selten überschritten wurden Goodwin und Findlay sahen nur für kurze Zeit Werte über 2 mg% Hodgson stellte nach Einbringen von P.A in traumatische und chirurgische Wunden fest daß etwa 1 g eingebrachtes P A in 100 ccm Blut zu einem Gehalt von 1 mg führte, bei gut resorbierenden Wunden kann also bei Einbringung sehr großer Mengen gelegentlich doch ein toxischer Effekt resultieren Nach Untersuchungen von Mathews führte das Einbringen von 1,5 g P A in 4—7 qcm große Brandwunden zu einem Wert von höchstens 1 mg% P A , bei Verwendung von S Th waren die Blutwerte noch niedriger (siehe auch Key und Frankl, Nelson, Morris, Werner)

[1] Mit NaOH hydrolysiert.

Die Resorption der Sulfonamide aus Wunden ist sehr wesentlich von ihrer Wasser resp Serum Loslichkeit abhangig Nach Unter suchungen von Frisk lösen sich in CO_2 freiem Wasser bei 20° C P A (Prontalbin) 415 mg% Sulfapyridin (Eubasin) 20 mg%, Sulfathiazol 45 mg%, Sulfapyrimidin 15 mg% Marfanil (HCl Salz) löst sich in Wasser und Serum in wesentlich höheren Konzentrationen selbst das schwer losliche Marfanil B lost sich bei 16° C noch zu 59,4 mg% bei 37° zu 98 8% d h 1 1000 also in Konzentrationen die gegenüber allen Keimen die starkste bakteriostatische Wirkung entfalten Da aber selbst das viel besser losliche P A durch zu starke Resorption aus Wunden kaum jemals toxische Nebenwirkungen ergeben hat, durfte dies fur Marfanil B und die anderen schwer löslichen Sulfon amide kaum je in Frage kommen Glynn prufte die Organisation von geronnenem Blut das mit verschiedenen S A Pulvern vermischt war P A war in der Regel nach 24 Stunden vollkommen resorbiert S P und S Th waren noch nach 7 Tagen in Kristallen zwischen den Fibroblasten des entstandenen Granulationsgewebes nachweisbar S P soll bisweilen Nekrosen verursacht haben S Th nicht (Miles)

Smith Lillie und Stohlman haben die Auswirkungen der ver schiedenartigen Ernahrung bei gleichzeitiger Verabreichung von P A überprüft Eine Kost mit niedrigem Eiweißgehalt (7%) erhohte die Empfindlichkeit der Tiere gegenuber P A Es starben nach Verab reichung hoher P A Dosen bei dieser Kost mehr Tiere als bei einer Kost die 30% Eiweiß enthielt Die Blutkonzentration des P A war bei den eiweißarm ernährten Tieren etwas höher Dieser erhohte Blut spiegel ist wahrscheinlich auch die Ursache für starkere toxische Er scheinungen bei eiweißarm ernährten Tieren

In den Liquor des Menschen dringt P A fast ebensogut wie ins Blut wenn auch die Werte meistens etwas unter den im Blut erreichten Konzentrationen liegen Das Eindringen in den Liquor erfolgt auch nach oralen Gaben Die gute Durchdringung fast aller Gewebe mit P A sowie sein rasches Eindringen in den Liquor konnte fur manche Fälle von Nachteil fur die orale Behandlung der Meningitis jedoch ein Vorteil sein obwohl bei entzündeten Meningen auch die höher molekularen Substanzen durchdringen Prontosil rubrum Prontosil solubile und die Uliron erreichen im Liquor selten Werte uber 1 mg% Mit Prontalbin und Sulfapyridin sind im Durchschnitt Werte von 3 mg% selten noch höhere Werte von 6—8 mg% erzielt worden P A erscheint rasch und in ahnlichen Konzentrationen in Pleuraexsudaten in dem Pleuraerguß eines Menschen wurden nach Dosen von 0 1 g/kg täglich 11 mg% P A festgestellt Auch in Peri kardexsudate gehen die Sulfonamide uber (Nathanson Bauer) Nach den Angaben von Long und Bliss findet sich P A zu 10 bis 25% weniger in Transsudaten und Exsudaten als im Blut P A n konnte zeigen daß Prontalbin sich nach lokaler Applikation in den

Bindehautsack des Kaninchens in bemerkenswerten Konzentrationen auch auf die Gewebe und Flüssigkeiten des Auges verteilte. Nach lokaler Einbringung von P A in den Konjunktivalsack wurden im Durchschnitt gefunden

in der Cornea	185,4 mg%
in der Konjunktiva	89,8 „
im Kammerwasser	54,8
in der Sklera	23,3 „
im Gewebe der Chorioidea und Retina	12,3 „
in der Linse	12,3 „
im Glaskörper	1,1 „

Nach oraler Verabreichung konnte **Regoli** schon nach 10 Minuten S P im Kammerwasser nachweisen, das Maximum nach 12 Stunden, wieder verschwunden war es nach weiteren 12 Stunden. Die Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und Kammerwasser betrug 0,51 bis 0,55 mg%. **Scheie** und **Sonders** fanden bei 15 mg% P A im Blut 72,3—78,7% der Blutkonzentration im ersten Kammerwasser, 80% im zweiten Kammerwasser. Von den bekannten Sulfonamiden gehen P A und S P am besten ins Kammerwasser über, S Th und Sulfapyrimidin wesentlich schwerer. Nach intravenöser Zufuhr konnten die Sulfonamide schon 5 Minuten später im Kammerwasser nachgewiesen werden und zwar gleich in maximaler Konzentration. Nach Untersuchungen von **Groß** fördern gleichzeitige Gaben von Theophyllin den Durchtritt der S A ins Kammerwasser. **Miranda** fand in der Cornea sogar einmal eine höhere Konzentration von P A als im Blut. In der Tränenflüssigkeit ermittelte **Pinkhof** Werte von 50 bis 100% des Blutgehaltes. **Turkell** und **Wilhelm** fanden in der Tränenflüssigkeit von Patienten, die mit S Th behandelt worden waren, Werte bis zu 0,56 mg%, bei Patienten mit Conjunctivitis bis zu 0,98 mg%.

Eine Reizung der Cornea durch die Behandlung war nicht nachweisbar, an der Konjunktiva nur geringe Rötung und Desquamation.

Kashara und **Tarumi** stellten fest, daß bei normalen Kaninchen nur wenig Prontosil solubile in den Liquor überging, hingegen reichlich bei Tieren mit akut oder chronisch entzündeten Hirnhäuten. Nach noch unveröffentlichten Arbeiten von **Hecht** ist beim Kaninchen nach Prontosil solubile-Darreichung das Kammerwasser des Auges farblos, das sogenannte zweite Kammerwasser nach der Punktion aber gefärbt.

Auch die Uliron-Präparate werden, wie **Hecht**, **Kuhnau**, **Vonkennel** und **Gertler** feststellen, zum Teil unverändert, zum Teil als Azetylverbindung im Harn ausgeschieden. Nach Untersuchungen von **Marshall**, **Cutting** und **Cover** wird Uliron C vom Hund nur langsam resorbiert, aber im Vergleich zu P A sehr rasch ausgeschieden.

Bei den Uliron-Präparaten ist die Ausscheidung beim Menschen praktisch erst 6—7 Tage nach der Verabreichung beendet, deshalb hat sich bei diesen Substanzen die kurze Stoßbehandlung von 3—4 Tagen Dauer, unterbrochen durch Behandlungspausen von einer Woche, am besten bewährt. Die Höhe der Uliron-ausscheidung im Harn bewegt sich um etwa 30—40% der gesamten dargereichten Ulirondosis. Von Uliron, Neo-Uliron und Uliron C scheint nach den Untersuchungen von Kuhnau, Hecht u. a. das Neo-Uliron am raschesten und vollkommensten ausgeschieden zu werden. Neo-Uliron wird durch den Harn bei Tagesdosen von 2 g praktisch quantitativ ausgeschieden und bei Tagesdosen von 3 g zu 60—75% der insgesamt per os zugeführten Menge. Für die Mehrzahl der auf Uliron ansprechenden Gonorrhoefälle ist ein Ulironspiegel von 5—6 mg% ermittelt worden. Vermehrte Flüssigkeitszufuhr hat weder einen Einfluß auf die Höhe der zu erzielenden Blutkonzentration des Medikamentes noch auf die Gesamtausscheidung im Urin. Bei Nierenkranken mit herabgesetzter Ausscheidungsfähigkeit ist jedoch darauf zu achten, daß infolge Retention keine Schädigungen auftreten. Die Erreichung eines Wertes von 5—6 mg% oder gar noch eines höheren ist jedoch noch keine absolute Garantie für den Erfolg. Die Ursachen der Versager sind viel komplizierterer Natur, wie schon dargelegt wurde. Vom 2.—3. Tag der Darreichnug an stellt sich im Blut unabhängig von der dargereichten Dosis ein relativ konstanter Blutspiegel ein. Durch eine Erhöhung der Uliron- bzw. Neo-Ulirondosis ist dann eine Erhöhung des Blutspiegels nicht mehr zu erzwingen. Während beim Uliron der Maximalwert im Blut gewöhnlich erst am 2. Tag der Darreichung erzielt wird, wird er nach oralen Gaben von dem besser resorbierbaren Neo-Uliron gewöhnlich schon am 1. Tag erreicht und erlangt Werte bis zu 8 und 11 mg% bei Gaben von 3 g Neo-Uliron täglich. Piper fand bei Patienten, die mit Uliron bzw. Uliron C behandelt worden waren, etwa 10—14% vom Uliron C im Stuhl wieder, 17—25% vom Uliron. Auch Neo-Uliron wird im Gegensatz zu Uliron nur in einem geringen Prozentsatz im Stuhl ausgeschieden. Kuhnau fand es nach Tagesdosen von 2 g fast quantitativ im Harn wieder, nach Dosen von 3 g pro die fand Bruder nur 7% der oral verabreichten Dosis im Stuhl. Auch durch die Galle wird ein Teil der Sulfonamide ausgeschieden.

Eingehend haben Carryer und Joy sowie Hug die Ausscheidung des P. A. durch die Verdauungsdrüsen untersucht. Danach wird sowohl nach oraler als auch nach parenteraler Darreichung das P. A. bei Hunden außer in der Galle auch noch vom Pankreas, im Magensaft sowie im Speichel ausgeschieden. In der Galle wurden nach 2 g per os Konzentrationen bis zu 8—10 mg% erreicht, schon bei einem Gehalt des Blutes von 1,3 mg% erschien P. A. in der Galle. Nach Untersuchungen von Bettmann und Spier

wird P A in der Galle sogar stark angereichert, im Pankreassaft trat es bei Blutkonzentrationen von 2,1 mg% auf, im Speichel namentlich nach Anregung der Speichelsekretion durch Pilokarpin Lutz weist darauf hin, daß das Auffinden von Uliron im Stuhl nicht unbedingt auf eine ungenugende Resorption bezogen werden darf, da Uliron in erheblichen Mengen durch die Galle ausgeschieden wird Wird die Galle vom Darm ferngehalten so erscheinen nur Spuren von Uliron im Stuhl Nach Untersuchungen von Stewart und Pratt sowie Pinto und Sommer erfolgt bei der stillenden Mutter in der Milch ein ähnlicher Anstieg von P A wie im Blut, Hepburn, Paxson und Rogers sahen bei stillenden Muttern Werte von 0,55—2,17 mg% In der Muttermilch fanden Rieben und Druey nach Tagesgaben von 3 g Sulfathiazol durchschnittlich 2 mg%, also 1/2—1/3 der erzielten Blutwerte Mit der Tagesmilchmenge erhielt der Säugling maximal 3—4 mg%, im Säuglingsharn *trat es nur in Spuren auf* Die Entwicklung von 138 Säuglingen, deren Mutter wenigsten 5 Tage lang 3 g S Th taglich erhalten hatte ließ keinerlei Schädigung erkennen Nach Untersuchungen von Lee, Anderson und Chen durchdringt P A die Plazenta von Kaninchen Es findet sich im fötalen wie im mutterlichen Blut etwa 5 Stunden nach der Verabreichung sowohl frei wie azetyliert, azetyliert jedoch weniger im fötalen Blut, auch in der Amnionflussigkeit wurde es nachgewiesen Nach Untersuchungen von Andersen und Simesen betrug bei Kaninchen, die 0,2 g S P per os erhalten hatten, die Konzentration des Gesamtsulfapyridins im Foetalblut etwa 3/5 des Wertes im mütterlichen Blut In der Plazenta fand sich dieselbe Gesamtsulfapyridinmenge wie im Foetalblut, im ganzen Foetus etwa 1/ der Konzentration im Blut Auch beim Menschen geht P A in das fotale Blut und die Amnionflussigkeit über (Speert u a) Schädigungen des Kindes wurden nicht beobachtet (Kayser) Im Nabelstrangblut wurde Uliron in annähernd den gleichen Mengen gefunden wie im mutterlichen Blut, im Fruchtwasser meist etwa 50% niedriger Im Prostatasekret und Sperma wurde Uliron in etwas niedrigeren Konzentrationen als im Blut festgestellt (Grutz und Kromer) Von Dollken wurde der Nachweis erbracht, daß Uliron, Neo *Uliron und Uliron C auch in die Haut übergehen, nach Gaben von* 1 g Uliron fand er es in der Pemphigusblasenflussigkeit, auch in den Schweiß gehen diese Substanzen über

Die Azetylierung des P A erfolgt offenbar hauptsachlich in der Leber Klein und Harris konnten feststellen, daß P A zu Leberschnitten von Kaninchen oder Ratten zugesetzt, zum Teil in die azetylierte Form verwandelt wird Die Reaktion scheint jedoch reversibel zu sein, denn Marshall *Long und seine Mitarbeiter sahen* daß bei Mausen nach Verabreichung der Azetylverbindung das P A als solches im Blut feststellbar wurde Auch Sulfapyridin und Sulfathiazol werden im Organismus azetyliert, Sulfapyrimidin in geringerem

Grade Burger sowie Rudberg und Uhlemann haben beobachtet daß nach S P Gaben die Diazoreaktion im Harn positiv ausfallen kann die Farbung ist starker violett als bei der typischen Diazo reaktion Die Reaktion beruht auf dem Vorhandensein einer nicht acetylierten thermostabilen Verbindung im Harn, die acetylierte Form gibt die Reaktion nicht

Nach Harned und Cole soll Chinin die Gesamtausscheidung des Sulfapyridin durch die Niere erhohen, die Blutwerte deuten darauf hin, daß es vollstandiger resorbiert wird

Die Resorption der Sulfonamide aus dem Rectum zeigt andere Werte als die Resorption vom Magen und Dunndarm aus S P P A und Irgafen (Dimethylbenzoylsulfanilamid) zeigen nach Rieben beim Menschen auch vom Dickdarm aus eine gute Resorption wahrend S Th nur etwa 25% des oral erreichten Maximalwertes zeigt Aus Zapfchen soll die Resorption bei allen Sulfonamiden eine sehr schlechte sein weshalb die Verabreichung waßriger Sulfonamidaufschwemmungen empfohlen wurde besonders in Form von Tropf klistieren (Gsell Rieben)

Um einen Überblick zu bekommen wie sich die wichtigsten Sul fonamide in bezug auf Resorption unter gleichen Versuchsbedingungen verhalten, wenn sie per os verabfolgt werden haben wir Kaninchen im Abstand von 2 Stunden 3mal 0 5 resp 1 g der verschiedenen Sub stanzen verabreicht und in verschiedenen Zeitabständen nach der Verabreichung die Blutwerte bestimmt (s S 146)

Der Versuch zeigt daß trotz gleichartiger Tierhaltung immer noch recht erhebliche Unterschiede die auf individuell verschiedener Resorption beruhen zu beobachten sind Als wesentlich ergibt sich daß die Blutwerte die erreicht werden konnen bei P A am hochsten sind 50—60 mg%, seine Ausscheidung im Urin erfolgt am rasche sten und vollkommensten Sulfapyridin und Sulfathiazol ergeben mitt lere Blutwerte bis zu 10 mg% selten hohere Am relativ niedrigsten sind die Werte für Neo Uliron und Uliron C Sie steigen auch etwas langsamer an als bei Sulfapyridin und Sulfathiazol Die Ausscheidung fur Sulfathiazol, Neo Uliron, Uliron C liegt niedriger als fur P A Im Laufe einer Woche werden im Urin von diesen Substanzen 29—57% der verabreichten Menge au geschieden Am schlechtesten ist die Aus scheidung beim S P was mit der bei den angegebenen Dosen fast regelmäßig zu beobachtenden Nierenschädigung (Blut und Epithelien im Harn) zusammenhängen dürfte nach Dosen von 3mal 1 g S P an Kaninchen fanden wir es bisweilen noch 17 Tage nach der Ver abreichung im Urin Nach Untersuchungen von Birkhaug an Meer schweinchen wird S P fast vollkommen vom Magen aus resorbiert und findet sich in allen Geweben und Flussigkeiten des Korpers meist in freier Form 70% wurden innerhalb von 36 Stunden im Urin ausgeschieden Man sieht aus diesen Versuchen ehr eindrucks

Pro kg Körpergewicht verabreichte Dosis	Blutwert (Gesamt) 6 Std	8 Std	24 Std	48 Std	96 Std
	nach der 1 Dosis				
Prontalbin					
3 mal 0 5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 52 8 mg%	49	23,5	2,1	0 6
	Tier b) 33 5 mg %	29,8	9,1	1,0	0 0
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 41,0 mg%	41	30,3	1,5	—
	Tier b) 58 3 mg%	62 8	63	1 0	—
Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 66% Urin o B					
Sulfapyridin					
3 mal 0 5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 10 8 mg%	9	7 4	0 7	0 0
	Tier b) 11 5 mg%	8 9	17	12,5	2 0
3 mal 1 0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 9 4 mg%	16 2	23 5	1 2	0 7
	Tier b) 8 7 mg%	8,1	11,1	13 4	2 3
Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb von 1 Woche bis zu 29% Bei fast allen Tieren Epithelien und Erythrozyten im Harn					
Sulfathiazol					
3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 10 3 mg%	8 9	2 1	0 0	—
	Tier b) 6 1 mg%	7,2	2 4	1 0	—
3 mal 1,0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 1[illegible]0 mg%	10	19 8	0 7	—
	Tier b) 33 6 mg%	15,1	4	0	—
Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb von 1 Woche bis zu 57% Urin o B					
Neo-Uliron					
3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3 6 mg%	3 4	5 7	2,1	—
	Tier b) [illegible]8 mg%	3 0	2 1	—	—
3 mal 1 0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3 7 mg%	4 2	6 3	3 4	2 1
	Tier b) 3 4 mg%	4 0	8,1	3 7	0 7
Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 45% Urin o B					
Uliron C					
3 mal 0,5 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3 0 mg%	3 3	2 3	1,2	0 0
	Tier b) 3 1 mg%	3 4	3 1	1 2	0 5
3 mal 1 0 g per os im Abstand von 2 Std	Tier a) 3 7 mg%	3 6	3 6	4 6	1 6
	Tier b) 2 9 mg%	2 3	5 0	2 6	1 1
Im Urin ausgeschieden wurden innerhalb 1 Woche bis zu 48% Urin o B					

voll, daß der therapeutische Effekt nicht allein nach der Hohe des erzielten Blutspiegels beurteilt werden kann, sonst mußte P A allen anderen hier gepruften Substanzen weit uberlegen sein, was bekanntlich nicht der Fall ist Doch dürfte es stets von Vorteil sein, das P.A zu verabreichen, wenn es darauf ankommt, im Blut und in den Geweben rasch therapeutisch wirksame Sulfonamidkonzentrationen zu erzielen Daß Neo Uliron und Uliron C bei niedrigen Blutwerten mindestens gleichwertig hohe therapeutische Effekte ergeben, spricht fur die besonders hohe und spezifische Wirkung dieser Substanzen

gegenuber vielen Krankheitserregern, beispielsweise Gonokokken

In Untersuchungen von Barlow und Climenko ließ sich an Affen zeigen, daß S P und Sulfathiazol in Form der Suspension der freien Sauren langsamer resorbiert werden als nach Eingabe der Lösungen der Na Salze Die Blutwerte stiegen nach Verabreichung der letzteren rascher an und erreichten absolut eine großere Hohe Die Azetylierung erfolgte beim Sulfapyridin stärker als beim Sulfathiazol Beim Menschen ergaben sich ähnliche Beobachtungen

Einmalige Gaben von 0,5—1 0 g S P pro Kilogramm Korpergewicht fuhrten bei Mäusen zu Blutwerten von 15,4—23 6 mg% (Long, Feinstone, Durel, Halpern, Dubost, Alline, Ockerblad und Carlson, Van Dyke, Greep Rake und McKee, Simesen, Smith u a)

Die beim Menschen nach oralen S P Gaben beobachteten Blutwerte sind ziemlich wechselnd Mulder und Mitarbeiter beobachteten bei täglichen Gaben von 6 g S P per os Blutwerte zwischen 2,6 und 13,8 mg% Ahnlich waren die Werte nach intramuskularer Zufuhr von 6 g pro Tag Die Ausscheidung im Urin erfolgte zu 65—88% einer oral verabreichten Einzeldosis Nach 5—7 Tagen war die Ausscheidung beendet Auch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Azetylierung zeigten ziemlich große individuelle Schwankungen zwischen 20 und 70%, bei chronischer Nephritis mit schlechter Harnausscheidung war freies Sulfapyridin nach 4 Behandlungstagen überhaupt nicht mehr nachweisbar In den Liquor geht S P relativ leicht über Der Liquor zeigte 40—75% des Blutwertes, Eiter aus der Bauchhöhle 100% freies Pleuraexsudat 70% Nach Long und Feinstone wird das S P im Vergleich zu P A weniger schnell resorbiert, hält sich aber länger im Blut als P A

Das azetylierte S P ist besonders schwer löslich und gelegentlich die Ursache von Konkrementbildungen im Harntraktus Sulfathiazol ist besser wasserloslich als S P und soll im Organismus weniger azetyliert werden, nach unseren eigenen Untersuchungen am Kaninchen wird aber auch Sulfathiazol in erheblichen Mengen azetyliert

Das Verhalten des Sulfathiazol im Organismus wurde von Gsell Simesen u a gepruft Nach einmaligen Gaben von 1 resp 2 g per os wurde beim Menschen der Maximalwert im Blut nach 3—4 Stunden erreicht Er sank im Laufe von 8—12 Stunden auf die Halfte ab 24 Stunden nach der Darreichung waren nur noch geringe Mengen von Sulfathiazol im Blut nachweisbar Nach Gsell erreicht der Blutspiegel 3—4 mg% nach Tagesdosen von 1—2 g, 4—7 mg% bei 3—4 g, 6—8 mg% bei 5—6 g Sulfathiazol fand sich im Blut in freier und gebundener Form Nach den Untersuchungen von Simesen war das Verhaltnis der freien zur totalen Menge durchschnittlich 4 5 Die Sulfathiazolkonzentrationen im Plasma und Gesamtblut verhielten sich wie 3 2 Die tägliche Ausscheidung im Urin betrug etwa 75%

der Tagesdosis Insgesamt wurden 80% der eingegebenen Sulfathiazolmenge ausgeschieden, hiervon 65% nicht gekoppelt Bei Verabreichung hoher Dosen von über 6 g mehrere Tage hindurch soll reichlich Flüssigkeit zugeführt werden, um kritische Urinkonzentrationen über 0 5—0 6% zu vermeiden die Anlaß zu Nierensteinbildungen geben können (Lehr, Antopol und Churg)

Frisk stellte in vergleichenden Prüfungen beim Menschen die Blutwerte fest die nach oraler Darreichung von 4 g verschiedener Sulfonamide als Einzeldosis auftraten

P A (Prontalbin)
Rasche und vollständige Resorption
Höchste Blutkonzentration 8 4—10 6 mg% in 24 Stunden
Rasche und vollständige Ausscheidung im Harn
Acetyliert im Blut 10—20% im Harn 50%

S P (Sulfapyridin Dagénan Eubasin)
Resorption langsam und unvollständig
Höchste Blutkonzentration 3 9—5 3 mg% nach 4—6 Stunden
Ausscheidung im Harn langsam nach 24 Stunden 40—49% nach 72—96 Stunden 57—78%
Acetyliert im Blut 20—30% im Harn 60%

S Th (Sulfathiazol Cibazol Eleudron)
Resorption rasch und vollständig
Höchste Blutkonzentration 5 7—7,5 mg% in 2—4 Stunden
Ausscheidung im Urin 61—85% in 24 Stunden 77—93% in 72 Std
Acetyliert im Blut 10—20% im Harn 20—30%

Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal)
Resorption langsam.
Höchste Blutkonzentration 6,3—11 1 mg% nach 4—6 Stunden
Ausscheidung im Harn langsam 30—61% in 24 Stunden 55—8?% in 72—96 Stunden
Acetyliert im Blut 5—10% im Harn 20—40%

Janbon Chaptal und Lazergues beobachteten in einigen Fällen beim Menschen abnorm hohe Sulfonamidspeicherungen in den Geweben So sahen sie bei einem Kind von 7 Jahren mit Cerebrospinalmeningitis welches mit großen Dosen S P behandelt wurde und unerwartet am 3 Tage starb nach dem sich die Meningitis zu bessern schien in den inneren Organen enorme Mengen von S P (mg in 1000 ccm resp 1000 g frischen Gewebes)

Leber	950 mg
Niere	950 mg
Gehirn	800 mg

in den Lungen fanden sich indessen nur Spuren im

Blut	100 mg
Liquor	90 mg

Da möglicherweise die Sulfonamidtherapie für den Tod verantwortlich sein konnte haben die genannten Autoren die in Betracht kommenden ursächlichen Faktoren diskutiert die vielleicht zu großen Dosen (0 23 g pro kg und Tag) ungenügende Harnausscheidung Austrocknung infolge des Erbrechens Anreicherung des Sulfonamids im Gewebe Was auch immer der Mechanismus der Retention sein mag es bleibt immer die Tatsache eines enormen Mißverhältnisses zwischen dem Sulfonamidspiegel der Flüssigkeiten (welcher sich gut innerhalb der gewöhnlich beobachteten Werte hält) und dem Sulfonamidgehalt der Leber der Niere und des Gehirns Auch in anderen Fällen beobachteten sie

eine bedeutende Fixation im Gewebe, so z. B. bei einer Pneumokokken-Meningitis bei einem Erwachsenen von 40 Jahren. Die Behandlung mit S. P. begann [illegible] Tage und 16 Stunden vor dem Tode. 8 g pro Tag (0,12 g pro kg), 18 g im ganzen. Diurese ausreichend.

Sulfonamidgehalt der Körperflüssigkeiten

Blut	170 mg (50 mg frei)
Liquor	130 mg (60 mg frei)
Urin aus der Blase	1500 mg (500 mg frei)

Sulfonamidgehalt der Gewebe

(Ausschließlich gebundenes Sulfonamid)

Leber	7[illegible]0 mg
Milz	600 mg
Niere	500 mg
Pankreas	470 mg
Nebenniere	320 mg
Prostata	560 mg
Hoden	460 mg
Herz	420 mg
Lungen	100 mg
Magenwand	1[illegible]0 mg
Zwerchfell	150 mg
Pectoralis Muskel	Spuren
Sternum	160 mg
Fibula	50 mg
Sterno-Costalgelenk	[illegible]0 mg
Fettgewebe	50 mg
Haut	140 mg
Gehirn (graue Substanz)	580 mg
Gehirn (weiße Substanz)	520 mg
Gehirn Opticus-Lager	440 mg
Kleinhirn	[illegible]60 mg
Protuberanz	420 mg
Bulbus	340 mg
Mark	560 mg
Ischiasnerv	100 mg

Fall. Laryngitis (Laryngite suffocante).

Bei einem Kind von 17 Monaten begann die Behandlung mit dem Präparat P. A. (116° F) 4 Tage vor dem Tode. 6,5 g im ganzen. [illegible] g — 2 g — 1,5 g — 1 g (0,25 g/kg). Diurese mittelmäßig.

Sulfonamidgehalt der Körperflüssigkeiten

Blut	40 mg (davon 10 mg frei)
Liquor	30 mg (davon 7 mg frei)
Herzbeutelflüssigkeit	[illegible]0 mg (davon nichts frei)
Blasenurin	200 mg (davon 90 mg frei)

Sulfonamidgehalt der Gewebe

(Ausschließlich gebundenes Sulfonamid)

Leber	700 mg
Milz	700 mg
Niere	400 mg
Nebenniere	900 mg
Herz	4[illegible]0 mg
Lunge	[illegible]0 mg
Magenwand	70 mg

Zwerchfell	100 mg
Psoasmuskel	Spuren
Zungenmuskel	0 mg
Rippe	50 mg
Hüftknochen	50 mg
Haut	100 mg
Fettgewebe	50 mg
Gehirn (graue Substanz)	500 mg
Gehirn (weiße Substanz)	600 mg
Kleinhirn	300 mg
Bulbus	400 mg
Mark	500 mg

Die Zusammenfassung der Resultate ergab folgendes

A Die Gewebe speichern die Sulfonamide, aber sehr ungleich Es lassen sich 3 Gruppen unterscheiden

1 Gewisse Organe speichern die Sulfonamide aktiv und bis zu einem Grade der stets viel höher liegt als der höchste Blutspiegel der während der Krankheit erreicht wird Das sind die Drüsen vor allem die Leber (höchst erreichte Werte 950 und 750 mg) und dann der Reihe nach

Milz Prostata Pankreas Niere Hoden

Die Nebennieren zeigen immer die am wenigsten hohen Werte (400—200 mg) Das Zentralnervensystem hat ziemlich einheitliche Werte (495 mg im Durchschnitt) Die niedrigsten Werte fanden sich im Kleinhirn

2 Die anderen Organe und Gewebe haben einen viel geringeren Sulfonamidgehalt ähnlich dem des Blutes oder noch geringer (die Lungen, die Wandung der Hohlorgane das Fett die Knochen die Haut die peripheren Nerven usw) Die Haut gibt die höchsten Werte 122 mg im Durchschnitt (200 mg in einem Falle) Die Knochen zeigen verschiedene Werte entsprechend dem Gehalt an Mark

3 Das Verhalten der Muskulatur ist verschieden Herz im Mittel 403 mg Zwerchfell 125 mg, andere Muskeln 22 mg Ihr Sulfonamidgehalt scheint direkt in Beziehung zu stehen zu ihrer Aktivität bzw zu ihrer Durchblutung

B Das gespeicherte Sulfonamid liegt ausschließlich in gebundener Form vor

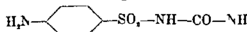
C Die verschiedenen Sulfonamidverbindungen zeigen ein gleichartiges Verhalten bezüglich ihrer Speicherung durch die Gewebe Dies gilt zum mindesten für die 4 untersuchten Verbindungen

Sulfamido pyridin	(6 Fälle)	= S P
Sulfamido thiazol	(1 Fall)	= S Th
1162 F (F A)	(2 Fälle)	= P A
Sulfamidothiodiazol	(2 Fälle)	

Von *manchen Autoren wird angenommen,* daß diejenigen Sulfonamide, die im Körper in einem bedeutenden Ausmaß acetyliert werden, dadurch in stärkerem Ausmaß in den Organen des Körpers retiniert werden

Über Resorption und Wirkung des Albucid im Organismus haben Karbe sowie Ockerblad und Carlson berichtet

Euvernil eine Harnstoff haltige Sulfonamidverbindung



wird nach Mitteilungen von Praetorius nach oralen Gaben zu etwa 70% in 1—2 Stunden resorbiert und geht in die gesamte Körper

flüssigkeit über, ohne in irgend einem Organ gespeichert zu werden Nach 8 Stunden sind bereits 79% der verabreichten Menge durch die Nieren wieder ausgeschieden

Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Tibatin ergaben nach **Hecht**, daß es sehr schnell resorbiert und ausgeschieden wird 5 Minuten nach der Injektion von 0,5 g/kg intravenös fand sich bei Kaninchen ein Blutspiegelwert von etwa 100 mg%, nach 20 Minuten 60—75 mg% nach 1 Stunde 50 mg%, nach 2 Stunden von etwa 35 mg% Beim Hund ergab sich daß nach intravenöser Injektion von 1 g etwa 50% der dargereichten Dosis den Organismus nach 2 Stunden wieder verlassen hatten und daß 6 Stunden nach der Injektion *bereits 60%* ausgeschieden waren Die im Tierexperiment ermittelte rasche Resorption und Ausscheidung zeigt sich auch beim Menschen nach 3 g intravenös wurden 60 Minuten später ein Blutspiegelwert von 7,5 mg% *ermittelt*, 24 Stunden später war kein Tibatin im Blut mehr nachweisbar Im Harn wurden innerhalb von 24 Stunden etwa 90% der dargereichten Dosis ausgeschieden

Von **Schönholzer** ist die Bindung des Prontosil an die Bluteiweißkörper untersucht und festgestellt worden, daß diese Bindung in erster Linie an die Albumine erfolgt

Der Nachweis der verschiedenen Sulfonamidverbindungen wird so geführt, daß man bei den gefärbten Verbindungen wie Prontosil rubrum Prontosil solubile u a kolorimetrische Vergleichsmethoden anwendet (**Stelzer**) durch geeignete Reduktionsmittel lassen sich die Azoverbindungen entfärben Bei den ungefärbten Substanzen, P A Uliron die eine freie Aminogruppe besitzen kann man die freie primäre Aminogruppe diazotieren und die so erhaltene Diazoniumverbindung in eine gefärbte Azoverbindung überführen Daraus folgt, daß aber auch andere Substanzen mit primären Aminogruppen dieselbe Reaktion geben können und ausgeschlossen werden müssen wenn man quantitative Bestimmungen vornehmen will z B Novokain, Trypaflavin und Rivanol u a störend wirken Um die im Körper in die erwähnten Azetylverbindungen umgewandelten Anteile der Sulfonamidverbindungen *mit zu erfassen muß* eine Hydrolyse der Untersuchung flüssigkeit durchgeführt werden Dadurch ergibt sich aber die Möglichkeit daß sich auch andere in der Aminogruppe azetylierte Substanzen wie Phenazetin, Antifebrin störend bemerkbar machen Um die bei der **Marshall**schen Nachweismethode möglichen Fehlresultate zu vermeiden hat **Hecht** eine verbesserte Methode ausgearbeitet, die später noch mehrere Variationen erfahren hat Zur Kupplung fanden verschiedenartige Substanzen Verwendung **Fuller** verwandte *β* Naphthol **Marshall** Dimethyl *α* Naphthylaminlösung, **Kimmig** und **Hau** Thymol Ferner fanden Verwendung N (1 naphthyl) äthylendiamin (**Bradford, Calvin** und **Marshall, Scudi** und **Robinson**), Äthyl-*α* naphthylamin (**Hecht, Simesen, Piper**),

1 acetylmino 8 oxy 3,6 naphthalindisulfosaure (Oesterheld) Krebs und Franke schlagen als besten folgenden Arbeitsgang vor

A Bestimmung im Gesamtblut 2 ccm Blut werden mit 8 ccm 0 1% Saponinlösung hämolysiert Dann wird zur Entfernung des Eiweißes mit 10 ccm Azetatgemisch (Acid acet 56 5 Natr acet 118, Aqua dest ad 1000) 5 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt Das ausgeflockte Eiweiß wird abfiltriert

B 2 ccm Filtrat werden in 10 ccm Meßkölbchen moglichst unter Eiskuhlung mit 1 ccm n/1 HCl und 0 5 ccm Natriumnitritlösung (0 1%) versetzt. Nach 1 Minute wird durch Zugabe von 1 ccm Aminosulfosäurelösung (0,5%) die uberschüssige salpetrige Saure entfernt und schließlich 2 ccm methylalkoholische Dimethyl α Naphthylaminlosung (0 3%) zugegeben Nach Auffullen bis zur Marke (10 ccm) wird gegen eine Standardlösung photometriert bzw kolorimetriert

C Serum 1 ccm wird mit 4 ccm destilliertem Wasser verdunnt und wie unter A angegeben mit 5 ccm Azetatgemisch enteiweißt. Weiter dann wie B

D Liquor Die Bestimmung erfolgt in gleicher Weise wie bei C Fur die Gesamtbestimmung des freien und gebundenen Sulfonamids werden 5 ccm Filtrat von A C oder D mit 5 ccm 10 n NaOH 1 Stunde auf dem Wasserbad am Ruckflußkuhler hydrolysiert Nach dem Neutralisieren mit starker HCl (zweckmaßig 36%!) wird auf 20 ccm aufgefullt.

2 ccm davon das sind 0 5 ccm ursprungliches Filtrat werden wie unter B angegeben weiterbehandelt

E Harn Der Harn wird zur Beseitigung der Eigenfarbe 1 10 bzw 1 100 verdunnt (evtl mit Bleiazetat oder Kohle entfarbt) 2 ccm davon werden wie unter B angegeben weiterbehandelt Zur Gesamtbestimmung werden 5 ccm verdünnter Harn mit 5 ccm 10 n NaOH wie oben hydrolysiert Nach dem Neutralisieren und Auffullen auf 20 ccm wird wieder wie bei B weiter verfahren

F Stuhl 10 g Fazes werden mit 100 ccm n/10 NaOH gut zerkleinert und unter häufigem Umschutteln stehengelassen Dann wird mit Eisessig (etwa 10 ccm) angesauert und mit destilliertem Wasser auf 250 ccm aufgefullt. Davon wird ein aliquoter Teil filtriert und das Filtrat 1 10 bzw 1 100 verdunnt 2 ccm dieser Lösung werden wie unter B angegeben weiterbehandelt

Piper hat zur Erleichterung und zur größeren Genauigkeit des kolorimetrischen Arbeitens folgenden Arbeitsgang vorgeschlagen um bisweilen störende Trubungen zu beseitigen

Die Reaktion wird genau in der von Hecht angegebenen Weise durchgeführt und die Klärung um den an vielen Kliniken eingefuhrten Analysengang nicht unnötig abzuändern am Schluß vorgenommen Nach dem Zugeben von Äthyl α Naphthylamin und erfolgter Rotfärbung werden zu dem leicht trüben roten Ansatz in das Reagenzglas 2 ccm Aether puriss zugefügt und kräftig unter Verschluß durchgeschuttelt Ebenso wird mit dem Standardansatz verfahren Die nunmehr klaren Lösungen können leicht kolorimetriert werden

Die von Kühnau zum Nachweis des Uliron ausgearbeitete Methode beruht auf einer photometrisch erfaßbaren Farbenreaktion des Uliron mit Ehrlichs Reagens (p Dimethylaminobenzaldehyd)

Bei den Methoden die auf der Reaktion der freien Aminogruppe mit Paradimethylamino benzaldehyd (Ehrlichs Aldehydreagens) beruhen wird das Urobilinogen mitbestimmt (Werner Nußbaumer Hartmann Andrews und Strauß) Diphenylamin verwendeten Doble und Geiger β Naphthochinon-4 sulfosaures Natrium Schmidt. Zur Enteiweißung verwendete Proom Trichloressigsäure Zur Bestimmung der Sulfonamide in Organen be

eitigten **Mader Frank** und **Camp** die über chu sige Natronlauge durch Silbernitrat. **Lundsteen** und **Vermehren** arbeiten die genaue Able ung methode am Photometer au **Soehring Nordahl** und **Soehring** haben ein Verfahren für den Urobilinogen Nachweis in Anwe enheit von Sulfonamid derivaten ausgearbeitet, das auf der Trennung der beiden Sub tanzen mit Hilfe der Petrolätherextraktion nach **Watson** beruht.

Fur die Be timmung von P.A. und anderen Sulfonamiden in Korperflus ig keiten und Geweben bedienten wir uns in Anlehnung an die von **Marshall** und Mitarbeitern sowie **Hecht Krebs** und **Franke** u. a gegebenen Vorschriften der fol‿enden Arbeitswei e

Bestimmung des freien P A im Harn Der Harn wird, um die Eigenfarbe auszuschalten 1 100 verdunnt. Dann pipettiert man 1 ccm davon in ein Rea ‿enzglas fugt 4 ccm Wasser 1 ccm n/10 HCl und 0 5 ccm 0 1 % Natriumnitrit zu und stellt das Pöhrchen 1 Minute in ei gekühltes Wa er Dann setzt man 1 ccm 0,5 % Aminosulfosäure und 2 ccm einer 0 3 igen Lösung von Dimethyl α-Naphthylamin zu und läßt bis zur Ablesung 1 Stunde stehen Durch kolorime tri chen Vergleich mit Standardlösungen bekannten Gehaltes wird die in der angewandten Probe vorhandene Menge von freiem P.A. ermittelt.

Bestimmung des a etylierten P A und des Gesamt P A Da das P.A. zu einem erheblichen Anteil in azetylierter Form au ge chieden wird i t es not wendi‿ zur Bestimmung der Gesamtmenge vorher eine Hydroly e durch u fuhren 1 ccm des 1 100 verdünnten Harns wird in einem 10 ccm fassenden Meßzylinder mit Wa ser auf 5 ccm gebracht dann gibt man 1 g festes Natrium hydroxyd zu und erwärmt 1 Stunde lang im Wa erbad auf etwa 100° C Nach dem Abkuhlen wird durch Zugabe von konz HCl neutralisiert und mit Was er auf 10 ccm aufgefullt. Hiervon werden 5 ccm wie oben angegeben zur kolori metrischen Be timmung nach Diazotierung verwandt

P A Bestimmung im Blut 1 ccm Blut wird mit 4 ccm einer 0 1 %igen Saponinlö ung hämolysiert. Dann gibt man zur Au fallung des Eiweißes 2 ccm einer 20 % igen Trichloressigsäure zu filtriert und verwendet einen abgemes-senen Teil des Filtrats zur Bestimmung wie oben angegeben

Bestimmung in Organen Eine abgewo‿ene Menge (etwa 200 mg) les zu unter uchenden Gewebes wird in einer Reib chale grundlich mit Quarzsand verrieben Dann schwemmt man mit 5 ccm kochend heißem destilliertem Was er auf fügt 2 ccm 20 %ige Trichlore sigsäure zur Eiweißfällung zu und filtriert in einen 20 ccm Meßzylinder wäscht mehrmals mit heißem Wa er nach und bringt schließlich das Filtrat auf 20 ccm Davon werden 5 ccm wie oben angegeben zur Bestimmung verwendet Eine Mikromethode wurde von **McLachlean Carey** und **Butler** ausgearbeitet.

Eine Schnellmethode zur Be timmung von S P und verwandten Sulfon amiden im Blut ist von **Eldahl Joensen** und **Vermehren** be chrieben worden

0,2 ccm Blut aus dem Ohr werden mit 1 ccm Was er verdunnt und mit 0 4 ccm 20 %iger p Toluolsulfonsäure (oder Trichloressigsaure) enteiweißt Während des Zentrifugierens bringt man als Vergleichslosung 3 ccm Stan dardlö ung von S P (0 138 mg % beim Auflosen zur Stammlosung evt. etwas Natronlauge zu etzen) oder Sulfamethylthiazol (0 125 mg %) oder von S Th (0 1 8 mg %) mit 1 ccm p Toluol ulfon äure zusammen und ver etzt mit 0,5 ccm Natriumnitritlösung (0 1 %) Nach 1 Min wird der Überschuß an Nitrit durch 0 5 ccm Harnstofflösung (0 1 %) zer tört, und nach einer wei teren Minute läßt man die Diazoniumverbindung mit 2 ccm Dimethyl α naph thylaminlösung (1 ccm auf 250 ccm Alkohol) *kuppeln nach 10 Minuten i t* der Farbstoff voll entwickelt. Diese Vergleich lö ung ent pricht einer Farb-lösung die aus Blut mit 1 0 mg % S P usw gewonnen wurde wobei eine empirische Korrektur fur die Sulfapyridinverlu te durch Ad orption am Ei weiß der chlag angebracht i t — Nunmehr werden 0 8 ccm Blutzentri

fugat in der gleichen Weise mit 0 1 ccm Nitritlösung nach 1 Minute mit *0 1 ccm Harnstofflösung und nach wieder 1 Minute mit 0 4* ccm Dimethylnaphthylaminlösung versetzt Nach 10 Minuten beginnt man diese Lösung die sich in einem Reagenzglas 11 × 200 mm befindet (ebenso wie die Vergleichslösung) so zu verdünnen bis sie mit dieser farbgleich ist (Prinzip des Hämoglobinometers nach Sahli) Als Verdünnungsflüssigkeit dient ein Gemisch 10 ccm 20% p Toluolsulfonsäure 20 ccm Alkohol und 40 ccm H_2O Das Glas mit der Analysenprobe hat eine Einteilung an der direkt halbe und ganze mg% SP usw abgelesen werden können Unbekannte und Vergleichslösung müssen spätestens ½ Stunde nach Erreichung der maximalen Farbstärke (nach 10 Min) zur Bestimmung kommen danach nimmt die Farblösung nämlich allmählich einen bläulichen Farbton an

Methoden zum histologischen Nachweis von Sulfonamiden sind von Hackmann sowie von MacKee und Mitarbeitern beschrieben worden

Literatur

Bauer Z exper Med 108 537 (1941)
Barlow und Climenko J amer med Assoc 116 282 (1941)
Bettman Spier Proc Soc exp Biol a. Med Bd 41 449 (1939)
Birkhaug Proc Soc exper Biol a Med 42 270 (1939)
Bockmann Dissert. Gottingen 1940
Bradford Shaffer Journ Amer med Assoc Bd 119 316 (1942)
Bruder Arch. f Dermat 179 H 2 183 (1939)
Burger und Zschausch Dtsch med Wschr 1943 1
Butler Frances Nadler Journ Lab Clin Med Bd 26 1052 (1941)
Carey Journ Ped. Bd 11 202 (1937)
Carryer und Joy J of Pharmacol 66 302 (1939)
Cottet und Castets Presse méd Bd 50 554 (1942)
Dees Mississippi Doctor 1940 18 215
Deshusses Mitt. Lebensmitteluntersuchungen Bd. 32 242 (1941)
Deutsch Schweiz med Wschr Bd 72 672, 1942
Doble, Geiger Journ Lab Clin Med 23 651 (1938)
Döllken Dermat Wschr 1939 Nr 29 866
Druey Oesterheld Helv Chim Acta Bd. 25 753 (1942)
Durel Halpern Dubost und Aline Presse med 46 920 (1939)
Dyke Greep Rake McKee Proc Soc exper Biol a Med 42 410 (1939)
Eldahl Joensen Vermehren Nordisk Med Bd 1? 3631 3638 3641 (1941)
Feinstone Bliss Ott und Long Vet. J 95 Nr 2 77 (1939)
Frisk Acta med. Scand Suppl 14? 1 (1943)
Fuller Lancet 1937 I 194
Gertler Klin Wschr 1939 Nr 3? 1089
Glynn Journ Path a Biol Bd. 53 183 (1941)
Goodwin, Findlay Lancet Bd 240 691 (1941)
Gross, Cooper Lewis Proc Soc exp Biol a Med Bd 40 448 (1939)
Gross Cooper Hagan Amer Journ clin Path Bd 11, 882 (1941)
Grütz und Krömer Jkurse ärztl Fortbildg 1939 H IV 37
Gsell Schweiz med Wschr 1940 342 1943 69?
Hackmann Med u Chemie Bd IV
Hagemann Proc. Soc exper Biol. a *Med. 37 119 (1937)*
Harned und Cole Journ Pharm exp Ther Bd 74 42 (1942)
Harrestrup Andersen Simesen Archiv f exp Path und Pharm Bd 199 521 und 528 (1942)

Hartmann Druey Schweiz. med Wschr 1943 508
Hau Fortschr d Therapie 15 583 (1939)
Hawking Piercy Brit med Journ 1 963 (1941)
Hawking Brit. med Journ I, 511 (1941) und Lancet 1941 I 786
Hecht Dermat. Wschr 1938, Nr 106 S 261
Hepburn Paxson und Rogers J of biol Chem. 123 Nr 3 (1938)
Hodgson Lancet Bd. 243 392 (1942)
Hug C r Soc Biol. Paris 134 163 (1940)
James Biochemic J 33 1688 (1939)
Janbon Chaptal Lazergues Presse méd. Bd 50 507 (1942)
Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 Nr 44 1544
Jensen Johnsrud Nelson Surgery 6 1 (1939)
Kallner Acta med. Scand. Bd. 130 1 (1942)
Karbe Arch f Dermat 178 742 (1939)
Kashara und Tarumi Klin Wschr 1938 Nr 10 354
Kayser Klin Wschr 1941 510
Key und Frankel Ann Surg Bd 113 284 (1941)
Kimmig Weselmann Arch f. Derm u. Syph Bd 18? 456 (1941)
Kimmig Klin Wschr 1941 235
— Münch. med. Wschr 1942 982
Klein und Harris J of biol. Chem. 124 613 (1938)
Krebs und Franke Klin. Wschr 1939 1248
Kühnau Klin Wschr 1938 I, 116 1938 Nr 35 1215
Lee Anderson und Chen Proc Soc exp Biol and Med 38 366 (1938)
Legroux Presse méd. 1941 578
Lehr Antopol und Churg Science 92 434 (1940)
Long und Feinstone Proc Soc exper Biol a. Med. 39 486 (1938)
Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide New York Macmillan Comp 1939
Long Haviland Edwards u. Bliss J amer med Assoc 115 364 (1940)
Lucas und Mitchell Canad med Assoc J 40 27 (1939)
Lundsteen und Vermehren Ugeskr Laeg 1938 Nr 19
Lutz Kln Wschr 1939 Nr 28 967 Nr 29 996
Marshall Science 1938 597 Physiol Rev Bd 19 240 (1939) und Dental Items Interest Bd 63 537 1941
— und Babbit Proc Soc exper Biol. a Med 36 422 (1937)
— Cutting und Cover Bull. Hopkins Hosp 63 Nr 5 318 (1938)
— Emerson und Cutting J amer med. Assoc 108 935 (1937) Science 85 202 (1937) J of Pharmacol 61 191 (1938)
— und Litchfield J of Pharmacol. 67 454 (1939) Science (N Y) 1938 597
Matthews Lancet Bd. 243 271 (1942)
McKee Rake Greep van Dyke Proc Soc exp Biol. a Med Bd 4_ 417 (1939)
McKee Herrmann Baer Sulzberger Science Bd 98 66 (1943)
Maclachlan Johnston Bracken Pierce Amer Journ Med Sci Bd 201 367 (1941)
Mellon und Bambas Proc Soc exper Biol a Med 36 Nr 5 682 (1937)
Miles Lancet 1941 Nr 6166 507 Brit med Journ Nr 417? 855 und Nr 4173 890 (1940)
Miranda Medicina Espan 390 (1942) ref Med. Klin. 1943 110
Morris Amer Journ Obst. and Gyn Bd 38 57 (1939)
— Biochem. Journ. 35 95? (1941)
Mulder Van der Zoo de Jong und Snijman Nederl Tijdschr Geneesk 1940 2??8
Müller und Thompson J A M A Bd 118 189 (1942)

Nathanson J amer med Assoc 116 (1941) 280
Nußbaumer Wien med Wschr 1940 892
Ockerblad und Carlson J of Urol 41 801 (1939)
Oesterheld Schweiz med Wschr 1940 459
Painter Amer J Physiol 123 159 (1938)
PAn Proc Soc exper Biol a Med 46 31, (1941)
Pinto J amer med Assoc 111 1914 (1938)
Piper Dermat. Wschr 1939 Nr 47 1307 Klin Wschr 1941 15?
Praetorius Zschr f Urol Bd. 37 149 (1943)
Proom Lancet 234 260 (1938 I)
Regoli Rass Ital Ottalm Bd 10 269 (1941) ref Ber u d ges Phys Bd. 129 104 (1942) Boll Ocul Bd 20 21 (1941) ref Ber u d ges Phys Bd 129 557 (1942)
Reinhardt Bruns Beitr z klin Chir Bd 174 120 (1942)
Rerabek Arch f exp Path u Pharm Bd 200 692 (1943) und Biochem Zschr Bd 314 291 (1943)
Rieben und Druey Schweiz med Wschr 194? 1376
Rieben Schweiz med Wschr 1943 797
Rimington und Hemmings Lancet 770 I (1938) Biochem J 33 Nr 6 960 (1939)
Robinson Waksman Journ Pharm exp Ther Bd 74 25 (1942)
Robinson Molitor Journ Pharm exp Ther Bd 74 75 (1942)
Robinson Nature Bd 151 3824 (1943)
Rudberg und Uhlemann Acta med Scand Bd 123 52 (1941)
Sadusk Tredway Yale Journ Biol a Med Bd 13 539 (1941)
Scheie Sonders Arch of Ophthalm Bd 25 1025 (1941)
Schmidt Journ Biol Chem Bd 12? 757 1938
— Journ Lab Clin Med. Bd 24 795 1939
Schmidt J of biol Chem 122 757 (1938)
Schonholzer Klin Wschr 1940 790
Scudi J of biol Chem 122 539 (1938)
Scudi Robinson Amer Journ med Sci Bd 201 711 (1941)
Simesen Nord med Ark (schwed) 1939 Nr 22 Arch f exper Path und Pharm 1941 429
Smith Exper Studies on the effect of Sulfapyridine Kopenhagen Nyt Nordisk Forlag A Busck
— Lillie und Stohlman Publ Health Rep 1941 24
Soehring Nordahl und Soehring Med Klin 1942 244
Sommer Zbl Gynäk 1938 Nr 41 2246
Speert Bull Hopkins Hosp 63 337 (1938)
Stelzer Naunyn Schmiedebergs Arch 194 135 (1940)
Stewart u. Pratt J amer med Assoc 111 Nr 16 1456 (1938)
— Rourke und Allan J amer med Assoc 110 Nr 23 1885 (1938)
Strauß Southworth Bull Johns Hopk Hosp Bd 63 41 (1938)
Strauß Lowell Taylor Finland Ann Intern Med Bd 14 1360 (1941)
Strauß Lowell Finland Journ Clin Invest Bd 20 187 (1941)
Strauß Dingle Finland Proc Soc exp Biol a Med Bd 46 131 (1941)
Strauß Finland Proc Soc exp Biol a Med Bd 47 428 (1941) Bd 47, 432 (1941)
Turkell Seymour Proc Soc exp Biol a. Med Bd. 47 97 (1941)
Vonkennel und Schmidt Klin Wschr 1939 Nr 5 150
Watson Vigness Irwin Spink Proc Soc exp Biol a Med Bd 40 547 (1939)

Watson Spink Wilhelm Arch Intern Med Bd 65 8 5 (1940) Dtsch med. Wschr 1938 1513
Werner Lancet Bd 236 18 (1939)
White J Bacter 38 549 (1939)

X Toxikologie

Daß chemotherapeutisch so hochwertige Substanzen wie die Sulfonamide und ihre Derivate bei übermäßiger Dosierung auch toxische Wirkungen entfalten konnen durfte nicht verwunderlich sein Erstaunlich ist nur wie gering diese toxischen Wirkungen im Vergleich zu denen vieler anderer seit langem therapeutisch Anwendung findender Substanzen sind Über die toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen, die in großer Zahl ausgefuhrt wurden, seitdem sich diese Substanzen als therapeutisch wichtig herausgestellt haben können in diesem Rahmen nur die wichtigsten Tatsachen verzeichnet werden Von Prontosil rubrum vertragen Mause, Ratten und Kaninchen 0 5 g pro Kilogramm per os ohne daß schadliche Wirkungen festgestellt werden konnten Katzen vertragen 0 2 g Prontosil rubrum per os pro Kilogramm Korpergewicht symptomlos 0 5 g werden erbrochen Hunde sind nach Feststellungen von Halpern und Mayer sowie Hecht besonders empfindlich Von Prontosil solubile vertragen Mause per os subkutan und intramuskular sogar uber 1 g pro Kilogramm So kann man Mäusen von 20 g Korpergewicht subkutan 2 ccm einer 5%igen Prontosil solubile Losung verabreichen, d h 5 g pro Kilogramm Körpergewicht Sogar intravenos kann man einer Maus von 20 g 1 ccm der 2 5%igen und bei langsamer Injektion meist auch 1 ccm der 5%igen Prontosil solubile Losung injizieren Barlow bestätigt daß Mäuse von Prontosil solubile (in Amerika Neo Prontosil genannt) mehr als 5 g pro Kilogramm Körpergewicht vertragen Paiziss und Severac fanden es nicht toxisch fur Ratten und Kaninchen, auch Feinstone Long und Bliss fanden es bemerkenswert unschädlich bei oraler Darreichung an Mäuse Sowohl das Prontosil rubrum als auch das Prontosil solubile sind nach den Untersuchungen von Weese und Hecht u a pharmakologisch weitgehend indifferent Selbst bei Injektion von hohen Dosen zeigt sich weder eine Anderung der Herzfunktion noch eine Anderung des Blutdruckes Auch die glattmuskeligen Hohlorgane (Dunndarm Dickdarm Uterus) sprechen sowohl isoliert als auch in situ untersucht auf Prontosil rubrum Tabletten und Prontosil solubile nicht an Nach Untersuchungen von Enders wirken Sulfapyridin Sulfathiazol und Albucid in der Versuchsanordnung nach Straub auf Peristaltik und Tonus des Dunn und Dickdarms von Meerschweinchen hemmend In Versuchen in denen Kaninchen Dosen bis zu 0 2 g Prontosil rubrum pro Kilogramm 10 Tage lang per os verabreicht wurden traten weder

Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes noch pathologische Harnbefunde auf Das Gewicht der Tiere blieb unverändert ebenso ihr allgemeines Befinden

Verabreichte man Mausen 10 Tage lang subkutan pro 20 g Korpergewicht taglich 1 ccm einer 2%igen Prontosil solubile Lösung oder gar 1 ccm einer 4%igen Prontosil solubile Lösung, passierte den Tieren nichts Von 10 Mausen, die 2%ige Losung erhielten, uberlebten am Schluß der Behandlung und auch 2 Monate später sämtliche Tiere Von den 10 mit 4%iger Losung behandelten Tieren überlebten 2 Monate spater noch 9 Tiere, 1 Tier war an einer Pneumonie zugrunde gegangen Von 10 nichtbehandelten Kontrollen war auch ein Tier an Pneumonie gestorben Bei der histologischen Untersuchung ergaben Milz, Leber, Niere, Herz und Lunge sämtlicher untersuchter Tiere keinen pathologischen Befund Es gibt kaum eine andere Sulfonamidverbindung von therapeutischem Wert, die bei allen Applikationsarten annahernd so gut vertraglich ware wie das Prontosil solubile

Auch von anderen Autoren wurde die uberragend gute Vertraglichkeit des Prontosil solubile gegenuber dem P A bei langerer Darreichung bestatigt Long und Bliss sahen, daß Mause taglich 25 mg Prontosil solubile uber 28 Tage vertrugen, ohne toxische Symptome zu zeigen Barlow sah bei jungen Ratten, die 9 Wochen lang Dosen von 2 g Prontosil solubile pro Kilogramm Korpergewicht taglich erhielten, nur einen geringen hemmenden Einfluß von 6 3% auf das Wachstum der Tiere Nach Molitor und Robinson verursachten hingegen Dosen von 2 g P A manchmal starke Gewichtsstorung und Tod

Im ubrigen erwies sich auch das P A, das das Ausgangsprodukt zur Herstellung der gefarbten Prontosile darstellt und das am Menschen bei Überdosierung eine Reihe von unerwunschten Nebenwirkungen gezeigt hat, im Tierversuch relativ ungiftig Dyke, Marshall, Cutting und Emerson sowie viele andere Autoren geben 3—4 g als perorale Grenzdosis fur Mäuse an Beim Kaninchen riefen eine Woche lang verabreichte tagliche Dosen von 0 5 bis 1 0 g pro Kilogramm nervose Symptome, Schwache und bei einem Teil der Tiere auch den Tod hervor (Rosenthal) Bei subkutaner und besonders intravenoser Darreichung war es dem Prontosil solubile erheblich unterlegen Die nach großen Gaben von P A hin und wieder auftretenden Ataxien haben wir nach Verabreichung von Prontosil solubile am Tier nie gesehen

Dosen von 1—2 g P A pro Kilogramm Körpergewicht verursachen bei Hunden bisweilen Speichelfluß Erbrechen, Diarrhoe, zerebral bedingte Erregungszustände und Muskelschwache, in den meisten Fällen werden nach den Untersuchungen von Hecht 1—2 g/kg P A aber noch symptomlos vertragen Hühner konnen Symptome der pe

ripheren Neuritis zeigen (Halpern und Mayer, Hawking, Hagemann, Marshall, Cutting und Emerson

Von den Uliron Präparaten werden ebenfalls hohe Dosen von den verschiedenen Tierarten vertragen Bei einmaliger oraler Darreichung des Uliron in wäßriger Suspension vertragen z B Mäuse mindestens 2 g pro Kilogramm Korpergewicht ohne sichtbare Nebenwirkungen. Bei Katzen konnten bis zu 4 g/kg gegeben werden ohne daß toxische Symptome auftraten Gelegentlich wurde bei Dosen über 0,5 g/kg eine gewisse Hyperthermie beobachtet, manche Autoren berichten sogar, daß 20 g Uliron pro 1 kg per os von Mausen vertragen werden (Feinstone, Long und Bliss), Kaninchen vertragen einmalige Dosen von 5 g/kg, bei Hunden verursachten 2 g/kg per os verabreicht keine toxischen Symptome Diese gute Verträglichkeit beruht aber nicht wie vielleicht zunachst erwartet werden könnte, allein auf der zu geringen Löslichkeit der Ulironpraparate und damit einer zu mangelhaften Resorption denn auch bei parenteraler Darreichung des gut löslichen Natriumsalzes des Uliron schaden große Dosen nicht, so vertrugen davon bei subkutaner Injektion beispielsweise Ratten und Kaninchen 3 g pro Kilogramm Korpergewicht Bei der Katze fuhrten 3 g/kg jedoch zu Krämpfen und zum Tode 2 g/kg lösten bei Katzen und Kaninchen gelegentlich eine gewisse Hyperthermie aus

Über die Vertraglichkeit der Sulfonamidverbindungen bei den verschiedenen Tierarten liegen noch zahlreiche weitere Ergebnisse vor von Halpern und Mayer Marshall, Cutting und Emerson, Bauer und Rosenthal Barber u a Doch kann man aus diesen Befunden naturlich keine bindenden Schlusse fur den Menschen ziehen, denn auf Grund der von vielen Autoren festgestellten Verträglichkeit fur Uliron bis zu 20 g pro Kilogramm Korpergewicht bei Ratten und Mausen hätte niemand auf auch nur denkbare Nebenwirkungen beim Menschen schließen können, die wenn auch nur selten später bei hohen Dosen auftraten, ehe man herausfand welche Dosen therapeutisch ausreichend und ohne Gefahr jeder ernstlichen Nebenwirkung waren Die ersten Nebenwirkungen mit diesen Substanzen am Tier zu erzeugen gelang erst, als man auch Huhner und Tauben zu Verträglichkeitsprufungen heranzog allerdings auch erst lange nachdem man am Menschen die ersten Fälle von Neuritis beobachtet hatte und man nun versuchte bei allen möglichen Tierarten durch geradezu ungeheuerliche Dosen die zu den beim Menschen verabreichten in keiner Beziehung mehr standen, ahnliche Symptome zu erzwingen Man sieht jedoch aus diesen Beobachtungen daß es zweckmäßig ist die verschiedensten Tierarten zu toxikologischen Untersuchungen heranzuziehen nicht nur die bisher im allgemeinen üblichen Laboratoriumstiere

Vor allem erscheint mir aber eine Versuchsanordnung sehr wertvoll, um einen möglichst klaren Blick fur die möglichen Nebenwir

kungen einer Substanz zu erhalten das sind die lang anhaltenden Futterungsversuche, wie wir sie fur Sulfonamidverbindungen vielfach durchgefuhrt haben, nicht nur fur einige Tage, wie sie ublicherweise bei pharmakologischen Prufungen vorgenommen werden, sondern fur mindestens eine Woche, Wochen oder Monate Wenn auch so lang dauernde Behandlungsperioden fur den Menschen nicht in Frage kommen durften, so geben doch dieser Art durchgefuhrte Versuche eine weitere erwunschte Sicherung gegen mogliche Nebenwirkungen Fur solche chronischen Vertraglichkeitsversuche erwies es sich nach unseren eigenen Erfahrungen als sehr zweckmäßig, das Praparat nicht mit der Schlundsonde zu verabreichen, da im Laufe langerer Futterungsperioden doch zu oft Schadigungen durch gelegentliche Aspiration und damit verknupfte chronische Pneumonien auftraten sondern es dem Futter beizumischen am zweckmaßigsten gekochtem Reis, von dem die Tiere taglich zugewogene Mengen von 2—3 g erhielten Auch bei dieser Versuchsanordnung ergab sich die gute Vertraglichkeit der Sulfonamide So uberlebten z B in einem Versuch eine 8 Tage lange Futterung mit Reis der 2 5% der folgenden Substanzen enthielt folgende Mause von je 10

Prontalbin	6
Uliron	9
Uliron C	10
Marfanil	10

In weiteren Versuchen wurden mit 0 5%igem Substanzgehalt im Kochreis 4 Wochen lange Futterungen durchgefuhrt Nach dieser 4wochigen Futterungsperiode in der die Tiere nur 1 mal wochentlich Kornerfutter erhielten sonst ausschließlich den mit den folgenden Substanzen versetzten Reis uberlebten von je 10 Tieren

bei Prontosil solubile Zusatz		9
bei P A	„	8
bei Uliron	„	8
bei Uliron C	„	7
bei o Amidoazotoluol	„	1
Kontrollen mit Normalreis		8

Sulfapyridin und Sulfathiazol verhalten sich ahnlich wie die Uliron verbindungen Im Vergleich zu P A fanden Raiziss, Severac Moetsch und Clemence das S P bei Kaninchen um eine Spur weniger toxisch, von S P vertrugen 100% der Kaninchen 1,5 g pro Kilogramm per os von P A vertrugen 94% der Kaninchen die entsprechende Dosis Intravenos verabreicht war jedoch das Natrium alz des S P erheblich giftiger als P A

Nach Untersuchungen von Marshall und Litchfield ist das S P, bezogen auf die Blutkonzentration, ebenfalls giftiger als P A Auch das Azetylsulfapyridin ist toxischer als die Azetylverbindung

des PA Sulfathiazol ist nach Long bei Mäusen bei kurzdauernder Verabreichung weniger toxisch als sein Methylderivat und Sulfapyridin Bei längerer Darreichung aber war Sulfathiazol giftiger als SP Bei Ratten und Affen erwies sich SP als toxischer Long, Haviland und Edwards fanden, daß bei Mäusen die Giftigkeit von Sulfathiazol in Form des löslichen Na Salzes größer ist als die des Prontalbin Bei 2% Substanzzusatz zur Nahrung von Mäusen erwies sich Sulfathiazol toxischer als Sulfapyridin, bei 1% war die Verträglichkeit der beiden Substanzen gleich Bei Affen verursachte Sulfapyridin, dem Futter zugesetzt, einen stärkeren Abfall des Körpergewichtes als Sulfathiazol Rake Geoffrey, van Dyke und Corwin stellten bei der vergleichenden Toxizitätsprüfung zwischen Sulfapyridin und Sulfathiazol fest daß die Zugabe von 2% Sulfathiazol zur Nahrung in 4 Wochen 77% der Mäuse tötet Pathologische Veränderungen fanden sich hauptsächlich in der Niere (Hydronephrose, Schädigungen der Tubuli, Zylinder) Sulfapyridin erwies sich bei der gleichen Versuchsanordnung als weniger toxisch

Beim Vergleich der Toxizität der Na Salze bei Mäusen gleicher Rasse und Größe fanden Dyke, Greep Rake und McKee SP giftiger als Sulfathiazol, die LD 50 von SP betrug 0,95 g/kg die von Sulfathiazolnatrium 1,45 g/kg Bei Affen war die Gesamtausscheidung von Sulfathiazol stets größer als die des SP Affen schieden dreimal soviel azetyliertes SP als azetyliertes Sulfathiazol aus

Walker und van Dyke geben als mittlere letale Dosis für Mäuse folgende Vergleichswerte

Sulfathiazol	1,32 g/kg
Sulfamethylthiazol	0 89 ,
Sulfaäthylthiazol	0 23
Sulfaphenylthiazol	*0,46*
Sulfapyridin	0 81

Am besten verträglich unter den im Vergleichsversuch geprüften Substanzen war Sulfanilamid (Prontalbin) Bei Fütterung an Ratten mit 2,31 g/kg ergab sich für Sulfathiazol die geringste Giftigkeit, für Sulfamethylthiazol die größte Jentzer und Calame stellen fest daß Cibazol Puder — bestehend aus einem Teil Sulfathiazol und 4 Teilen Borsäure — bei intraperitonealer Zufuhr infolge des Borsäuregehaltes stark toxisch wirkte Nach den Untersuchungen von Lehr Antopol Churg und Sprinz erwies sich Sulfamethylthiazol Na bei i p Injektion bei Ratten doppelt so giftig wie STh SP verursacht bei Versuchstieren und auch beim Menschen von allen Sulfonamiden am häufigsten Erbrechen nach Koch beim Menschen bis zu 60% Sadusk und Mitarbeiter fanden daß SP Na bei Hunden i v verabreicht Erbrechen auslöst wenn ein Blutspiegel von über 17 mg%

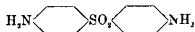
erreicht wird. Es wird angenommen, daß S. P. reflektorisch weder durch direkte Wirkung auf die Magenwand noch durch direkte Erregung des Brechzentrums, sondern reflektorisch von anderer Stelle aus wirkt.

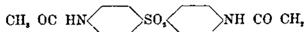
Nach Untersuchungen von Braun u. a. führt die orale Darreichung von Sulfonamiden zu einer Verminderung der freien HCl im Magen, am stärksten ist die Störung nach Verabreichung von S. P. ausgeprägt. Nach Verabreichung der ziemlich stark alkalischen Injektionslösung von S. P. beobachteten Arneth, Frankland u. a. das Auftreten von Hautnekrosen, seltener sind sie nach Cibazol-Injektionen gesehen worden. Die intralumbale Anwendung dieser alkalisch reagierenden Sulfonamidlösungen ist auf Grund experimenteller Untersuchungen sowie der schlechten Erfahrungen in der Praxis auf jeden Fall abzulehnen (Saeker u. a.). Ist eine intralumbale Injektion unumgänglich erforderlich, was nur ausnahmsweise der Fall sein dürfte, so sind neutrale Sulfonamidlösungen z. B. Prontosil solubile, Albucid oder Tibatin zu verwenden (Kuhlendahl).

Nach Untersuchungen von Glaubach wird die Wirkung von Papaverin, Codein und Morphium durch S. P. gesteigert, es tritt sowohl eine Verlängerung der Wirkung als auch eine gesteigerte Toxizität dieser Substanzen in Erscheinung.

Auch Oelkers und Wanowius stellten in Versuchen an weißen Mäusen fest, daß die Vorbehandlung mit verschiedenen Sulfonamiden zu einer beträchtlichen Giftigkeitszunahme von Papaverin, Dolantin, Novocain-Adrenalin-Gemischen führte. Staub macht darauf aufmerksam, daß bei gleichzeitiger Verabreichung von Sulfonamiden und Aldehyden wie z. B. Hexamethylentetramin oder Urotropin sich bei Tieren und auch beim Menschen Schiffsche Basen bilden, die im Urin als eine gelbweiße dickflüssige Schmiere ausgeschieden werden und Beschwerden verursachen können.

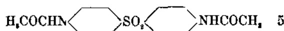
Eine Verzögerung der Wiederherstellung der normalen Körpertemperatur nach Kälteeinwirkung beobachteten Locke und Mitarbeiter nach Verabreichung sehr großer Gaben von P. A., S. P. und Sulfathiazol.

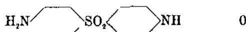
Sulfone wie 

und 

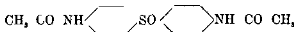
erwiesen sich in entsprechenden Futterungsversuchen als sehr schlecht verträglich. So überlebten z. B. in einem 8tägigen Futterungsversuch mit Reis, der 0,5% der folgenden Substanzen enthielt, von je 10 Tieren

Prontalbin	10
Prontosil rubrum	9
Uliron Natrium	10





Bei subkutaner Zufuhr wurden die Sulfonverbindungen meist wesentlich besser vertragen als bei oraler Zufuhr. So überlebten von je 10 Tieren, die jeden 2. Tag, im ganzen 10mal, 1 ccm der 4%igen wäßrigen Suspension von



erhielten am Schluß der Behandlung 10 von Mäusen, die in entsprechender Weise Prontosil solubile in Wasser suspendiert erhalten hatten, 10. Derartig hohe Dosen der obigen Sulfonverbindungen, wie sie hier parenteral verabreicht werden konnten, wurden per os nie vertragen.

Feinstone, Bliss und Long fanden vergleichsweise bei Mäusen folgende Unterschiede in der Verträglichkeit, wenn sie die Substanzen in einer 10%igen Lösung von Akaziengummi suspendierten und per os verabreichten.

	g/kg Körpergewicht	% der Todesfälle
P. A.	1,0— 3,0	0
	3,5	80
	4,0	92
Prontosil solubile	1,5—12,0	0
Uliron	2,0	0
Uliron C	8,0—20,0	0
$H_2N\langle\ \rangle SO\langle\ \rangle NH_2$	0,4	50
	0,65	100

In weiteren von uns durchgeführten Versuchen wurden männliche und weibliche Mäuse zunächst getrennt 8 bzw. 14 Tage lang mit Reis gefüttert, der 0,5% Prontalbin, Uliron, Neo-Uliron bzw. Uliron C enthielt. Nach dieser Fütterungszeit wurden die Tiere gepaart. Die Anzahl der Würfe und Jungen unterschied sich nicht von den nur mit reinem Reis bzw. Körnern gefütterten Tieren.

Nach den Untersuchungen von Naoyasu Sato beträgt die Lebensdauer aus dem Nebenhoden entnommener Ratten-permatozoen

bei Aufbewahrung in schwach alkalischer 0,7% NaCl Lösung bei 20—25°, gemessen an der Beweglichkeit, 6—8 Stunden Zusatz von Prontosil beeinflußte die Lebensdauer der Spermien nicht, dagegen war Chinin HCl 0,01% in 270—370 Minuten 0,05% in 180—190 Minuten, 0,1% in 30—40 Minuten, 0,2% fast momentan abtötend wirksam, Kaliumzyanid 0,5% tötete in 10—20 Minuten und 1% sofort

Mäuse und Ratten, die bis zu 20 Wochen mit hohen, aber noch verträglichen Dosen von Prontosil solubile, Prontosil rubrum, Prontalbin und den Uliron Präparaten gefüttert und bis zu ihrem natürlichen Ende beobachtet wurden zeigten gegenüber normal gefütterten Kontrolltieren kein vermehrtes Auftreten von Tumoren

Auch Lewin konnte mit Sulfanilamid (Prontalbin) keine Tumoren bei Mäusen erzeugen Mit wiederholten subkutanen Injektionen von P A und Prontosil solubile die über 1 Jahr lang bei Mäusen durchgeführt wurden konnten Zamecnik und Koletsky bei Tieren keine Tumoren hervorrufen

Auch Marfanil besitzt bei allen geprüften Tierarten eine bemerkenswert gute Verträglichkeit Mäuse vertragen intravenös 0,1—0,5 g in 1%iger Lösung pro Kilogramm Körpergewicht Nach 1 g/kg treten dyspnoische Erscheinungen auf, die Tiere erholen sich aber 1,5 g intravenös pro Kilogramm Körpergewicht führen bei einem Teil der Tiere unter starker Dyspnoe und Krämpfen zum Tode Per os werden 3 g pro Kilogramm vertragen Bei Kaninchen treten nach 1 g/kg Körpergewicht per os keine Vergiftungserscheinungen auf Nach 2 g/kg sah man gelegentlich eine Temperatursenkung von 0,8° maximal Kaninchen die an 10 aufeinanderfolgenden Tagen 0,5 g/kg per os erhielten, zeigten weder während der Behandlung noch in der Nachbeobachtungszeit krankhafte Erscheinungen Auch Katzen vertragen bei oraler Verabreichung 3 g pro Kilogramm Körpergewicht Hunde, die 1,0 g/kg an 6 aufeinanderfolgenden Tagen erhielten zeigten keine Störung des Allgemeinbefindens und behielten ihr konstantes Körpergewicht Weiße Leghornhühner, die an 15 aufeinanderfolgenden Tagen 1,0 g/kg Marfanil mit der Schlundsonde erhielten zeigten kein gestörtes Allgemeinbefinden, während, wie Rosenthal feststellte, das P A in diesen Dosen zu Symptomen neuromuskulärer Schwäche und peripherer Neuritis führte Bei narkotisierten Katzen und Kaninchen waren nach Untersuchungen von Hecht Dosen von 2—10 mg pro Tier intravenös verabreicht ohne Wirkung auf den Blutdruck, 50—100 mg/kg führten zu einer geringen, flüchtigen Senkung, 200 mg/kg zu einem tieferen Abfall, nach 5 Minuten war aber der Blutdruck auch hier wieder auf der alten Höhe Auf Bewegungen des Uterus Dünndarms und Dickdarms waren diese Gaben ohne Einfluß Die Atmung zeigte erst nach 200 mg/kg eine anhaltende Fre

quenzzunahme Pathologische Harn- und Blutbefunde konnten bei den beobachteten Tieren nicht festgestellt werden

Von Tibatin dem Galaktosid des 4 4 Diaminodiphenylsulfon vertragen Mäuse bei intravenöser Injektion von 2 Minuten Dauer resp subkutaner oder intramuskulärer Injektion 5,0 g/kg, bei 7 g/kg traten Erregungszustände auf Kaninchen zeigten bei intramuskulärer Verabreichung von 1—3 g/kg keinerlei Vergiftungserscheinungen Selbst 17 Injektionen von täglich 1 g/kg wurden nach den Untersuchungen von Hecht vom Kaninchen vertragen, Körpergewicht und Allgemeinbefinden zeigten keine Veränderungen Leukozyten blieben konstant, das Hämoglobin zeigte eine geringe Abnahme im Harn fanden sich gelegentlich Spuren von Eiweiß Auch bei Hund und Katze waren bis zu 10 intramuskuläre Injektionen von 0,5 g/kg gut verträglich

Allgemein kann man sagen daß die genannten und in der Therapie hauptsächlich Verwendung findenden Sulfonamide sich durch eine besonders gute Verträglichkeit auszeichnen

Rosenthal stellte fest, daß die akute toxische Wirkung des P A vollkommen reversibel ist und daß die Tiere die die akut toxischen Wirkungen überstehen vollkommen genesen Die schwersten pathologischen Veränderungen die wir bei tödlichen Dosen von Prontosil rubrum, P.A und Uliron Präparaten beobachteten, waren herdförmige Lebernekrosen aber immer nur bei einzelnen Tieren, nie mit Regelmäßigkeit bei allen Tieren, die gleich hohe Dosen erhalten hatten Bei der Beurteilung ob diese Veränderungen die Folgen der Verabreichung der Medikamente sind, muß man sehr vorsichtig sein da ähnliche Veränderungen nicht selten spontan zu finden sind In der Niere sahen wir nur hin und wieder nach der Verabreichung von P A und den Disulfonamiden einzelne Zylinder in den Harnkanälchen und geringe Epithelschädigungen nur selten auch einmal interstitielle Infiltrate Auch Marfanil in sehr hohen Dosen kann zu einer Epithelschädigung in den Harnkanälchen führen, Glomerulusveränderungen habe ich nicht beobachtet Bei Prontosil rubrum Verabreichung wird der Farbstoff in den Harnkanälchen abgeschieden bei sehr hohen Dosen sieht man auch gefärbte Zylinder in den Kanälchen und einzelne geschädigte Epithelien Wurden die Medikamente beim Auftreten von Eiweiß im Urin ausgesetzt so waren die Nierenepithelveränderungen reversibel Hawking beobachtete nach toxischen Dosen von P A bei Kaninchen und Katzen leichte Degenerationserscheinungen an den Nervenzellen bei Tieren die starben Hagemann sah Hämosiderinvermehrung in der Milz und vermehrt eosinophile Zellen im Knochenmark Geiling und Cannon sowie Marshall und Mitarbeiter fanden nach Verabreichung von P.A an Hunde und Ratten keine bemerkenswerten histologischen Verände

rungen. Nach Verabreichung von Sulfapyridin sahen einige Autoren im Experiment Nierenbecken- und Blasensteine und damit im Zusammenhang stehende Schädigungen der Niere und Blase. Bisweilen waren die Steine so groß, daß sie die Ureteren verschlossen und es zu einer Hydronephrose und Urämie kam (Gross, Cooper, Lewis, Antopol und Robinson). Ein Kaninchen, dem wir im Abstand von 2 Stunden 3mal 1 g Sulfapyridin pro Kilogramm Körpergewicht verabreichten, zeigte nach 24 Stunden Blutharnen und ging nach 72 Stunden ein. Der höchste erreichte Blutwert an S.P. betrug 60 mg%, was nicht die Regel ist. Bei einem analog mit Prontalbin behandelten Tier erreichte der Blutwert dieselbe Höhe, ein abnormer Urinbefund trat nicht auf, und das Tier blieb am Leben. Simesen sah nach intraperitonealer Zufuhr von Sulfathiazol bei Ratten (5 g je 100 g) Hämaturie und mikroskopisch dieselben Veränderungen wie nach Sulfapyridingaben in gleichen Mengen. Dyke und Mitarbeiter beobachteten bei 6 von 7 mit S.P. behandelten Affen Hämaturie und Eiweiß im Urin, auch bei einem mit Sulfathiazol behandelten Affen trat eine Nierenschädigung durch Konkrementbildung ein. Lehr, Antopol und Churg machten die Beobachtung, daß schon 30 Minuten nach i. p. Injektion Sulfathiazol in den Harnkanälchen ausfiel. PA, SP und Sulfamethylthiazol sollen zu keiner derartigen akuten Ausfällung in den Harnkanälchen führen. Auch Gross, Cooper und Scott beobachteten die Ausscheidung von Sulfathiazolkristallen in den Harnkanälchen bei Ratten. Nach Untersuchungen von Marshall kann das Azetyl-Sulfapyridin im Tierexperiment eine merkliche Herabsetzung der Nierenfunktion hervorrufen, gemessen an der Kreatininausscheidung. Thaddea und Zoloff haben die verschiedenen Sulfonamide und Sulfone experimentell auf ihre Nieren schädigende Wirkung hin geprüft. Mit S.P. (Eubasin) konnten sie bei Ratten in 70% Steinbildung im Nierenparenchym, Nierenbecken, Harnleiter und Harnblase erzeugen, während sie durch gleichartige Verabreichung von Marfanil, Prontosil, Tibatin und Albucid keine Steinbildungen erzielten. Die Steinbildung in den Harnorganen nach Sulfapyridin war unabhängig von der Höhe der Dosierung und Anwendungsdauer; die gebildeten Konkremente waren röntgenologisch nicht darstellbar. S.P. erwies sich sowohl in freier wie auch acetylierter Form als die am schlechtesten lösliche Verbindung, so daß es dadurch zum Auskristallisieren in den Nieren kam. Nach S.Th.-Darreichung beobachtete von Restorff bei Ratten reichliche Abscheidung des Acetylderivates und dadurch bedingte Nierenschädigungen. Die Frage der Porphyrinurie nach Verabreichung von Sulfonamiden ist experimentell von Rimington und Hemmings bei weißen Ratten geprüft worden. Sie isolierten aus dem Urin und den Fazes P.A.-behandelter Tiere Koproporphyrin III zusammen mit kleinen Mengen Porphyrin I, zwischen

therapeutischer Wirkung und Auftreten von Koproporphyrin bestand keine Beziehung

Nelson studierte die histologischen Veränderungen nach Darreichung von P A und Sulfanilyl sulfanilamide (Uliron C), er untersuchte sie an Kaninchen und Hühnern die tödliche Dosen dieser Substanzen erhalten hatten Die schwersten Veränderungen die er fand waren Verfettungen der Leber und Verfettungen und Hämosiderinvermehrung in der Niere auch in der Milz fand er Zunahme des Eisenpigmentgehaltes Außerdem erwähnt er hypo bzw hyperplastische Vorgänge im Knochenmark Restorff fand nach weit über therapeutisch in Frage kommenden Dosen pathologisch anatomisch nachweisbare Leberveränderungen bei Ratten, die man aber deshalb sehr kritisch beurteilen muß, weil sie gerade bei Ratten sehr häufig spontan beobachtet werden Lehr Churg und Antopol stellten degenerative Leberveränderungen nach Verabreichung von Sulfamethylthiazol fest Zentralnervöse Veränderungen die mit der Darreichung der Substanzen im Zusammenhang stehen konnten waren selten sowohl bei Hühnern als auch bei Kaninchen hingegen fanden sich nach tödlichen Dosen von P A und Sulfanilyl sulfanilamide bei Hühnern mehrmals an peripheren Nerven Zeichen einer Neuritis Nach Hullstrung werden die auftretenden Nervenchäden durch Sulfonamide nicht mehr als periphere Neuritis gedeutet, primär schädigen die Sulfonamide den Vitamin B Stoffwechsel Nach Untersuchungen von Böszörményi und Mészaros wird die durch S A verursachte periphere Neuritis durch Vitamin B1 Gaben weitgehend verhütet Schleusing gelang es nicht, bei mit Uliron vergifteten Hühnern pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem und an den peripheren Nerven festzustellen Becks Untersuchungen an Tauben die durch große Ulirondosen geschädigt worden waren und Lähmungserscheinungen zeigten ergaben bei der histologischen Untersuchung keine abnormen Befunde im Hirn Rückenmark und an den peripheren Nerven Gelegentlich konnten wir nach Verabreichung tödlicher Dosen von Sulfonamiden z B Prontosil rubrum Degenerationserscheinungen in der Muskulatur feststellen Auch von Nelson sind gelegentlich Degenerationen der quergestreiften Muskulatur nach tödlichen Dosen von P A beobachtet worden

Kohler fand nach S Th in Dosen von 0 05 g 2mal täglich — im ganzen 20mal — verabreicht keine Veränderungen in Leber Niere Milz, Gehirn Rückenmark nach Dosen von 0 1 und 0 2 g in analoger Weise fanden sich Verstopfungen der Harnkanälchen durch Kristalle gelegentlich Leberzellverfettungen oder Nekrosen Hawking fand nach tödlichen i p Gaben von P A Veränderungen an den Vorderhornzellen des Rückenmarkes Die lokale Aufbringung von P A S P Soluseptazine auf das Gehirn von Kaninchen verursachte

nach Untersuchungen von Russell keine feststellbaren Gewebsveränderungen. Botterell, Carmichael und Cone untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P. A. und S. P. bei Hirnwunden von Katzen. Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen, Neuroglia oder Markscheiden.

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P. A., S. P., Uliron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft. Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben. Obwohl nach Verabreichung von P. A. die erzielten Blutwerte am allerhöchsten waren, zeigte gerade P. A. die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem. Bei S. P., Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker. Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschäden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn. Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte Sulfaphenylthiazol. Die Autoren berichten auch über 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol.

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Sehstörungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach S. Th. Lateralsklerose. Puhr fütterte 60 g schwere 2 Wochen alte Leghornküken 70 Tage lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P. A., S. P. und anderen Sulfonamiden. Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch-ataktischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust. Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder- und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallserscheinungen in der Marksubstanz auf.

1 g P. A. übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 2 g führten zu Lähmungserscheinungen (Holmes und Medawar).

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet, daß große Dosen von P. A. an Hunde verabreicht, eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf. Ähnliche Beobachtungen machten Hartmann, Perley und Barnett sowie Southworth am Menschen. Locke, Main und Mellon nehmen an, daß die Ursache der Azidosis nach hohen S. A.-Gaben in einer Inaktivierung der Karboan-

hydrase (Freiwerden von Kohlendioxyd) zu suchen ist Greisheimer, Hafkesbring und Magelhaes prüften bei hungernden Ratten den Einfluß von S.A auf die Blutzuckerwerte Bei 18 Stunden hungernden Ratten von 100—125 g Körpergewicht betrug er durchschnittlich 64 mg% 3 Stunden nach peroraler Darreichung von 3 5 ccm 10% Glukoselösung pro 100 g ergab sich bei diesen Tieren ein Blutzuckerwert von 81 mg% und ein Leberglykogengehalt von 1 6% Nach S.A Behandlung war der Blutwert 89 mg% und der Glykogengehalt der Leber 2 29% Bei Hyperglykämie wird der Blutzuckerwert durch Sulfonamide gesenkt (Lavagnone) Chu und Hastings untersuchten den Verbrauch von Sauerstoff unter der Einwirkung von P A ohne einen Einfluß zu beobachten Nach den Untersuchungen von Harris und Klein haben Konzentrationen bis zu 200 mg% P A keinen störenden Einfluß auf die aerobe und anaerobe Gewebsatmung Mulli und Laves haben experimentell näher verfolgt ob die Sulfonamide in die intrazellulären Oxydationen des Wirtsorganismus eingreifen, indem sie in der Warburgapparatur die Gewebsatmung von Leber Herz und Zwerchfellschnitten verschiedener Tiere in Anwesenheit von Sulfonamiden prüften Hierbei zeigte sich, daß im Gegensatz zur gewöhnlichen Muskulatur die Gewebsatmung des Zwerchfells im besonderen Ausmaß gehemmt wird Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert weil das Zwerchfell besonders über die gelben Fermente atmet und die beobachtete Störung so auf einen Zusammenhang der Sulfonamidwirkung mit dem Vitamin B Komplex hindeutet, was auch Engelhardt und Hüllstrung vermuten Es ist in Erwägung gezogen worden durch Gaben von Leberextrakten die Bestandteile der Vitamin B Komplexe enthalten resp durch Gaben von Vitamin B die unerwünschten Nebenwirkungen die gelegentlich nach hohen S.A Gaben auftreten zu bekämpfen Doughty hat für diesen Zweck Verabreichung von Nikotinsäure empfohlen Bei täglich mit 0 5 g P A gefutterten Hunden nahm das CO_2 Bindungsvermögen des Blutes ab bei Zugabe von 0 5 g $NaHCO_3$ blieb es normal (McChesney Sprague und Marshall) Supniewski und Hano machten auf den Abfall der Körpertemperatur nach Injektionen von P A bei Ratten aufmerksam

Nach Nicolai wirkt Sulfapyridin direkt dämpfend auf die Höhe des Pyriferfiebers Nach Untersuchungen von Beeson und Janeway verursachten intravenöse Injektionen von 0 5 g S P beim Kaninchen eine deutliche Temperatursenkung Sulfathiazol war schwächer wirksam Die gleichen Dosen senkten künstliches durch Typhusvakzine erzeugtes Fieber auch hierbei wirkte S P stärker Azetylsulfanilamid war per os oder intravenös verabreicht ohne Einfluß auf die Körpertemperatur Azetylsulfapyridin und Azetylsulfathiazol senkten die Körpertemperatur nur bei intravenöser Darreichung, er

nach Untersuchungen von Russell keine feststellbaren Gewebsveränderungen. Botterell, Carmichael und Cone untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P A und S P bei Hirnwunden von Katzen. Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen, Neuroglia oder Markscheiden.

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P A, S P, Uliron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft. Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben. Obwohl nach Verabreichung von P A die erzielten Blutwerte am aller höchsten waren, zeigte gerade P A die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem. Bei S P, Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker. Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschäden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn. Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte Sulfaphenylthiazol. Die Autoren berichten auch über 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol.

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Sehstörungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach S Th Lateralsklerose. Puhr fütterte 60 g schwere 2 Wochen alte Leghornküken 70 Tage lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P A, S P und anderen Sulfonamiden. Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch-ataktischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust. Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder- und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallserscheinungen in der Marksubstanz auf.

1 g P A übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 2 g führten zu Lähmungserscheinungen (Holmes und Medawar).

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet, daß große Dosen von P A, an Hunde verabreicht, eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf. Ähnliche Beobachtungen machten Hartmann, Perley und Barnett sowie Southworth am Menschen. Locke, Main und Mellon nehmen an, daß die Ursache der Azidosis nach hohen S A-Gaben in einer Inaktivierung der Karboan-

hydrase (Freiwerden von Kohlendioxyd) zu suchen ist Greisheimer, Hafkesbring und Magelhaes prüften bei hungernden Ratten den Einfluß von S A auf die Blutzuckerwerte Bei 18 Stunden hungernden Ratten von 100—125 g Körpergewicht betrug er durchschnittlich 64 mg% 3 Stunden nach peroraler Darreichung von 3,5 ccm 10% Glukoselösung pro 100 g ergab sich bei diesen Tieren ein Blutzuckerwert von 81 mg% und ein Leberglykogengehalt von 1,6% Nach S.A Behandlung war der Blutwert 89 mg% und der Glykogengehalt der Leber 2 29% Bei Hyperglykämie wird der Blutzuckerwert durch Sulfonamide gesenkt (Lavagnone) Chu und Hastings untersuchten den Verbrauch von Sauerstoff unter der Einwirkung von P A., ohne einen Einfluß zu beobachten Nach den Untersuchungen von Harris und Klein haben Konzentrationen bis zu 200 mg% P A keinen störenden Einfluß auf die aerobe und anaerobe Gewebsatmung Mulli und Laves haben experimentell naher verfolgt ob die Sulfonamide in die intrazellulären Oxydationen des Wirtsorganismus eingreifen, indem sie in der Warburgapparatur die Gewebsatmung von Leber Herz und Zwerchfellschnitten verschiedener Tiere in Anwesenheit von Sulfonamiden prüften Hierbei zeigte sich, daß im Gegensatz zur gewöhnlichen Muskulatur die Gewebsatmung des Zwerchfells im besonderen Ausmaß gehemmt wird Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert weil das Zwerchfell besonders über die gelben Fermente atmet und die beobachtete Störung so auf einen Zusammenhang der Sulfonamidwirkung mit dem Vitamin B Komplex hindeutet was auch Engelhardt und Hüllstrung vermuten Es ist in Erwägung gezogen worden durch Gaben von Leberextrakten die Bestandteile der Vitamin B Komplexe enthalten, resp durch Gaben von Vitamin B die unerwünschten Nebenwirkungen die gelegentlich nach hohen S A Gaben auftreten zu bekämpfen Doughty hat für diesen Zweck Verabreichung von Nikotinsäure empfohlen Bei täglich mit 0 5 g P A gefütterten Hunden nahm das CO_2 Bindungsvermögen des Blutes ab bei Zugabe von 0 5 g $NaHCO_3$ blieb es normal (McChesney Sprague und Marshall) Supniewski und Hano machten auf den Abfall der Körpertemperatur nach Injektionen von P A bei Ratten aufmerksam

Nach Nicolai wirkt Sulfapyridin direkt dämpfend auf die Höhe des Pyriferfiebers Nach Untersuchungen von Beeson und Janeway verursachten intravenöse Injektionen von 0 5 g S P beim Kaninchen eine deutliche Temperatursenkung Sulfathiazol war schwächer wirksam Die gleichen Dosen senkten künstliches durch Typhusvakzine erzeugtes Fieber, auch hierbei wirkte S P stärker Azetylsulfanilamid war per os oder intravenös verabreicht ohne Einfluß auf die Körpertemperatur, Azetylsulfapyridin und Azetylsulfathiazol senkten die Körpertemperatur nur bei intravenöser Darreichung er

nach Untersuchungen von **Russell** keine feststellbaren Gewebsveränderungen **Botterell, Carmichael** und **Cone** untersuchten den Einfluß von 500 mg lokal aufgebrachtem P A und S P bei Hirnwunden von Katzen Sie beobachteten eine geringe lokale Reaktion, keine unerwünschten Nebenwirkungen auf die umgebenden Nervenzellen Neuroglia oder Markscheiden

Bieter und Mitarbeiter haben die Einwirkung von P.A., S P Uliron, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und Sulfaphenylthiazol auf die Nervengewebe von jungen Hühnern im Alter von 8—26 Wochen geprüft Die per os verabreichten Dosen von 0,5—1,0 g/kg waren sehr hoch und wurden über eine Dauer von 1—2 Wochen gegeben Obwohl nach Verabreichung von P A die erzielten Blutwerte am aller höchsten waren, zeigte gerade P A die geringsten anatomischen Veränderungen am Nervensystem Bei S P, Sulfathiazol und den übrigen genannten Verbindungen waren die Veränderungen erheblich stärker Man fand Schwellung, Fragmentation und Vakuolenbildung im Achsenzylinder und Markschäden der peripheren Nerven im Rückenmark und Gehirn Die größten Schädigungen der peripheren Nerven verursachte *Sulfaphenylthiazol* Die Autoren berichten *auch über* 2 Fälle von peripherer Neuritis beim Menschen nach Sulfathiazol

Little sah experimentell nach sehr hohen Sulfonamidgaben vestibuläre Gleichgewichtsstörungen, Spasmen und Neuritiden, bei Menschen Euphorie und Sehstörungen bis zur Neuritis optica und Psychosen sowie Myelitiden, in einem Fall nach S Th Lateralsklerose *Puhr fütterte 60 g schwere 2 Wochen alte Leghornkuken 70 Tage* lang mit Tagesgaben von 0,33 g/kg P.A., S P und anderen Sulfonamiden Vergiftungserscheinungen äußerten sich in Kontraktur der Zehen, spastisch ataktischem Gang, taumelnder Fortbewegung unter Beteiligung von Flügelbewegungen, Abmagerung und Bewegungsunlust Im Ischiadikus der erkrankten Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen, hingegen wies das Rückenmark in den Seitensträngen, weniger in den Vorder und Hintersträngen erhebliche Schwellungen und Zerfallserscheinungen in der Marksubstanz auf

1 g P A übt bei Aufbringen auf den Nervus ischiadicus des Kaninchens keine schädigende Wirkung aus, 2 g führten zu Lähmungserscheinungen (**Holmes** und **Medawar**)

Marshall und seine Mitarbeiter haben berichtet daß große Dosen von P A an Hunde verabreicht eine vorübergehende Azidose erzeugten, gelegentlich traten auch Hyperpnoe und andere vorübergehende Störungen der Atmung auf Ähnliche Beobachtungen machten **Hartmann, Perley** und **Barnett** sowie **Southworth** am Menschen **Locke Main** und **Mellon** nehmen an daß die Ursache der Azidosis nach hohen S A Gaben in einer Inaktivierung der Karboan

ein Abfall der Erythrozyten und Hämoglobinwerte beobachtet. Bei 10tägiger Verabreichung der größten Dosis von 2,0 g pro Kilogramm wurde der niedrigste Erythrozytenwert am 12. Tag beobachtet. Nach Aussetzen der Verabreichung erfolgte völlige Erholung. Die Leukozytenzahl stieg mit einem Maximum am 10. Tag an und fiel dann langsam zum Wert der Kontrolltiere ab. In der Zeit vom 3.—10. Tag war die Zahl der Neutrophilen und unreifen Formen vergrößert. Cannava und Longhitano beobachteten, daß in ihren Versuchen eine 8tägige Verabreichung von 1 resp. 2 g/kg P.A. bei Tieren keine nennenswerten Veränderungen des weißen Blutbildes hervorrief. Davis, Harris und Schmeisser verabreichten Ratten über 3 Monate lang tägliche Dosen von 0,5—2,0 g P.A. in 10%iger Lösung durch subkutane Injektionen. Dabei zeigte das Blutbild geringe Veränderungen im Sinne einer leichten Anämie. Einer anfänglichen Leukozytose schloß sich nach längerer Zeit eine Leukopenie an. In der Milz einiger Tiere wurde eine Hyperplasie des RES beobachtet. Eisenhaltiges Pigment war in der Milz und den Kupfferschen Sternzellen der Leber etwas vermehrt. In Niere, Nebennieren, Herz, Lungen und Zentralnervensystem wurden nur vereinzelt pathologische Veränderungen gefunden. Ein Teil der pathologischen Veränderungen ist auf die lokale Gewebsschädigung an der Injektionsstelle zu beziehen. P. An gab Hunden 3 Monate lang Tagesdosen von 0,2 resp. 0,4 g P.A. per os. Außer gelegentlichem Erbrechen und Respirationsstörung wurden äußerlich keine Schädigungen beobachtet. Das Körpergewicht blieb unverändert. Vorübergehend trat Anämie auf, bei 2 Hunden entwickelte sich eine Leukopenie und relative Lymphozytose. Blutzuckerwerte, Harnbefund und Nierenfunktionsprüfung verliefen normal. Die Sektion ergab keine Besonderheiten. P.A. dringt rasch in rote Blutzellen ein. S.P. wird im Plasma in höheren Konzentrationen gefunden als in den roten Blutkörperchen (Hansen). Das zuerst 1940 von Moeschlin beobachtete Auftreten von Innenkörperchen in Erythrozyten wird auf das Auftreten kleiner Methämoglobinmengen bezogen. Sie wurden beobachtet nach P.A.- und S.P.-Darreichung bei Mäusen und Kaninchen (Moeschlin, Hurschler). Nach gleichen Dosen von Sulfathiazol konnten Moeschlin und Hurschler das Auftreten der Innenkörperchen nicht beobachten. Nach Untersuchungen von Reinhold, Schwartz, Flippin und Bethlahmy wird Sulfathiazol in menschlichen Blutzellen in geringerer Konzentration aufgenommen als Sulfapyridin.

Nach Neo-Uliron-Gaben wurden bemerkenswerte Blutbildveränderungen nicht festgestellt (Grünanger).

Hrad kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß auch bei der vorgeschriebenen Dosierung von Uliron C eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes nicht nötig scheint, obwohl es

steres etwas stärker als letzteres, beide aber schwächer als die freien Verbindungen.

Interessant sind in dieser Hinsicht auch die Ergebnisse von Grundumsatzuntersuchungen, die die Leipziger Medizinische Klinik (**Schulz**) an Patienten mit Lungenentzündungen vor und während der Behandlung eingeleitet hat. Je früher und intensiver die Behandlung einsetzte, um so rascher kehrte der Grundumsatz nach der Entfieberung wieder zur Norm zurück. Die Patienten, die hingegen erst spät zur Behandlung kamen, wiesen trotz Rückgang der Temperaturen einen über Wochen erhöhten Grundumsatz auf. Damit ist auch die Meinung, die Sulfonamide stellten nur auf die zentralnervöse Steuerung der Wärmeregulation wirkende Pharmaka dar, aufs neue widerlegt. Man soll die Sulfonamide aber auch nicht wahllos in solchen Fällen anwenden, in denen der Organismus wahrscheinlich selbst mit der Infektion fertig würde. Andererseits darf man bei wirklicher Gefahr einer Allgemeininfektion auch vor hohen Dosen — kurze Zeit verabreicht — nie zurückschrecken, wenn kein Anlaß vorliegt, eine besondere Überempfindlichkeit des betreffenden Patienten anzunehmen. Anatomisch bereits ausgebildete Veränderungen können sich naturgemäß nur langsam und nicht schneller als normal zurückbilden. Behandelt man hingegen eine Pneumonie im ersten Krankheitsbeginn mit großen wirksamen Dosen, so wird man dadurch m. E. noch schlagartig die in Entwicklung befindlichen Prozesse zum Stillstand bringen und wesentliche anatomische Veränderungen verhindern können.

Höber beobachtete, daß nach Durchströmung der Froschniere mit S. A.-haltiger Ringerlösung der sonst sauer reagierende Urin alkalisch wurde. Die Erscheinung war bei Verwendung der meisten Sulfonamide reversibel. Es wird angenommen, daß diese Reaktion mit einer Hemmung der Fermentwirkung der Kohlensäureanhydrase zusammenhängt.

Sowohl am roten als auch am weißen Blutbild wurden *keine bemerkenswerten Veränderungen* nach Verabreichung der Prontosil- und Uliron-Präparate gesehen. So berichten z. B. **Hecht** sowie **Kreutzmann** und **Carr**, daß die Verabreichung mittlerer Dosen von Prontosil solubile an Kaninchen über eine Periode von 21 Tagen *keine wesentlichen Veränderungen des Blutbildes bedingte*. Durch eine mehrere Wochen anhaltende Fütterung von P. A., Sulfapyridin und Diaminodiphenylsulfon konnte **Richardson** jedoch eine Anämie verbunden mit dem Auftreten von Retikulozyten bei weißen Mäusen hervorrufen, einen ähnlichen Befund erhoben auch **Machella** und **Higgins**.

Machella und **Higgins** verabreichten an Ratten 0,5—2,0 g P. A. pro Kilogramm Körpergewicht bis zur Dauer von 2 Monaten. Es wurde

ein Abfall der Erythrozyten und Hämoglobinwerte beobachtet. Bei 10tägiger Verabreichung der größten Dosis von 2,0 g pro Kilogramm wurde der niedrigste Erythrozytenwert am 12. Tag beobachtet. Nach Aussetzen der Verabreichung erfolgte völlige Erholung. Die Leukozytenzahl stieg mit einem Maximum am 10. Tag an und fiel dann langsam zum Wert der Kontrolltiere ab. In der Zeit vom 3.—10. Tag war die Zahl der Neutrophilen und unreifen Formen vergrößert. Cannavà und Longhitano beobachteten, daß in ihren Versuchen eine 8tägige Verabreichung von 1 resp. 2 g/kg P.A. bei Tieren keine nennenswerten Veränderungen des weißen Blutbildes hervorrief. Davis, Harris und Schmeisser verabreichten Ratten über 3 Monate lang tägliche Dosen von 0,5—2,0 g P.A. in 10%-Lösung durch subkutane Injektionen. Dabei zeigte das Blutbild geringe Veränderungen im Sinne einer leichten Anämie. Einer anfänglichen Leukozytose schloß sich nach längerer Zeit eine Leukopenie an. In der Milz einiger Tiere wurde eine Hyperplasie des RES beobachtet, eisenhaltiges Pigment war in der Milz und den Kupfferschen Sternzellen der Leber etwas vermehrt. In Niere, Nebennieren, Herz, Lungen und Zentralnervensystem wurden nur vereinzelt pathologische Veränderungen gefunden. Ein Teil der pathologischen Veränderungen ist auf die lokale Gewebsschädigung in der Injektionsstelle zu beziehen. P.An gab Hunden 3 Monate lang Tagesdosen von 0,2 resp. 0,4 g P.A. per os. Außer gelegentlichem Erbrechen und Respirationsstörung wurden äußerlich keine Schädigungen beobachtet. Das Körpergewicht blieb unverändert. Vorübergehend trat Anämie auf, bei 2 Hunden entwickelte sich eine Leukopenie und relative Lymphozytose. Blutzuckerwerte, Harnbefund und Nierenfunktionsprüfung verliefen normal. Die Sektion ergab keine Besonderheiten. P.A. dringt leicht in rote Blutzellen ein. S.P. wird im Plasma in höheren Konzentrationen gefunden als in den roten Blutkörperchen (Hansen). Das zuerst 1940 von Moeschlin beobachtete Auftreten von Innenkörperchen in Erythrozyten wird auf das Auftreten kleiner Methämoglobinmengen bezogen. Sie wurden beobachtet nach P.A.- und S.P.-Darreichung bei Mäusen und Kaninchen (Moeschlin, Hurschler). Nach gleichen Dosen von Sulfathiazol konnten Moeschlin und Hurschler das Auftreten der Innenkörperchen nicht beobachten. Nach Untersuchungen von Reinhold, Schwartz, Flippin und Bethlehmy wird Sulfathiazol in menschlichen Blutzellen in geringerer Konzentration aufgenommen als Sulfapyridin.

Nach Neo-Uliron-Gaben wurden bemerkenswerte Blutbildveränderungen nicht festgestellt (Grünanger).

Hrad kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß auch bei der vorgeschriebenen Dosierung von Uliron C eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes nicht nötig scheint, obwohl e

amidazoprotein Die einfachen Sulfonamidverbindungen hatten keine Antikörperwirkung

Um eine lokale und allgemeine Verträglichkeit einer 25%igen Amonal A Losung zu prufen, erhielten Ratten pro 100 g Korper gewicht jeweils 1 ccm dieser Losung an beiden Hinterschenkeln in jiziert Der 25%igen Amonal A Losung wurden auf 5 ccm 5 Tropfen Tusche zugesetzt, um die Injektionsstelle zu kennzeichnen, je 2 Tiere wurden nach 24 Stunden 48 Stunden, 8 Tagen und 14 Tagen histolo gisch untersucht

24 Stunden nach der Injektion fand sich eine geringe leukozytare Reaktion am Rande des Stichkanals, keine nekrotischen Muskelfasern Auch die Organe Milz Leber, Niere, Herz und Lungen zeigten keine Veranderungen 48 Stunden nach der Infektion boten die unter suchten Tiere ebenfalls keinen abweichenden Befund 8 und 14 Tage nach der Injektion ist der Stichkanal nur noch durch tusche gespeicherte Histiozyten nachweisbar Auch an den inneren Organen keine Veranderungen

Außerdem erhielten je 4 Tiere 10mal 1 ccm 25%ige Amonal A Losung in den rechten und linken Hinterschenkel intramuskular in jiziert, und zwar jeden 2 Tag Auch bei diesen wiederholten Injek tionen traten keine wesentlich starkeren Entzundungserscheinungen auf Am Schluß der 10maligen Behandlung zeigten sich in der Mu kulatur teilweise von Granulationsgewebe umgebene Hohlraume, die Öl enthielten Auch bei den 4 Wochen nach Ab chluß der Behandlung getoteten Tieren fanden sich olhaltige Hohlraume in der Muskulatur die nur von einem schmalen Bindegewebssaum umgeben waren Keine starkeren Entzundungserscheinungen Ratten die pro 100 g taglich 2 ccm 25%ige Amonal A Lösung subkutan erhielten, gingen zum Teil schon vor der 10 Injektion spontan ein Es fand sich in der Leber geringgradige Verfettung ebenso in der Herzmuskulatur, Milz reduzierte Follikel Lungen emphysematös Von der 10%igen Amonallosung bleiben 2 ccm sowohl nach subkutaner als auch intra peritonealer Darreichung ohne schadliche Folgen

Sowohl von Ratten als auch von Mausen werden als Mindestdosis 2 g der reinen Substanz Amonal A subkutan oder intramuskulär ver abreicht, vertragen Bei Mausen konnte man in oligen Losungen zum Teil bis 5—10 g/kg verabreichen ohne daß die Tiere an die en enormen Dosen zugrundegingen Auch bei Katzen und Kaninchen, die jeweils 5 ccm einer 10%igen 25%igen ja sogar 50%igen Amonal A Losung in Öl intramuskulär injiziert erhielten, also 0 5 g bzw 1 25 g bzw 2,5 g/kg der reinen Substanz, blieb das Verhalten der Tiere normal Es zeigte sich keine Storung des Allgemeinbefindens keine Gewichtsabnahme kein Auftreten von Eiweiß im Urin Auch bei an deren Versuchstieren Katze Hund Huhn war die Verträglichkeit

gut o zeigten Hühner die 10 Tage lang 1 ccm der 50%igen Amonal A Lo ung intramu kulär in den Brustmu kel injiziert erhielten außer einer vorubergehenden leichten Cyano e des Kammes keine Störungen ihres Befindens Pharmakologi ch erwies sich nach den Unter uchungen von Hecht das Amonal A als weitgehend indifferent Peroral i t die Verträglichkeit nach unseren Erfahrungen wechselnd und meist nicht so gut wie bei subkutaner oder intramuskulärer Darreichung was wahr cheinlich auf verschiedene Resorptionsbedingungen zuruckzuführen i t Jedoch gibt es auch in der Amonalreihe für die orale Darreichung geeignete Substanzen von denen, in Wa ser oder Öl su pendiert 2 g/kg von Mäu en vertragen werden

Sulfapyrimidin erlangte zuerst in Amerika eine praktische Bedeutung in der Klinik unter der Bezeichnung Sulfadiazine in Deutschland wurde es als Pyrimal und Debenal bekannt Ob es in irgendeiner Richtung in der Klinik eine eindeutige Überlegenheit gegenuber den schon bekannten Sulfonamiden besitzt i t bis heute noch nicht festgestellt Auf Grund der experimentellen Befunde scheint die Anwendung des Sulfapyrimidin bei so chweren Streptokokken Infektionen bei denen die orale Darreichung anderer Sulfonamide nicht mehr zum Ziel führt angezeigt Nach Feinstone i t es bei Mäusen und Affen weniger toxi ch als S P und wird nach oralen Gaben rasch resorbiert und wenig azetyliert Auf g/kg Maus berechnet be teht in der Verträglichkeit von S P S Th und Sulfapyrimidin praktisch kein Unterschied Wird die L D 50 die fur 50% der Mau e letale Dosis auf Blutkonzentrationen bezogen, so ergeben sich fur Sulfapyrimidin Vorteile es kann eine Konzentration von 175 mg% erreicht werden bei S Th von 80 mg% bei S P von 65 mg% Der bei diesen Tieren und Kaninchen erreichte Blutspiegel oll länger konstant bleiben als nach Verabreichung von S P und S Th Die Verteilung im Körper soll ahnlich wie bei S Th sein in der Niere jedoch nicht höher als im Blut In die er Beziehung ähnelt es mehr dem P A als dem S P und S Th Beim Menschen soll der Blutspiegel nach oraler Gabe hoher steigen als bei den anderen Sulfonamiden in entsprechenden Do en ausgeschieden wird es etwas lang amer aber fast vollkommen im Urin ein Drittel der Gesamtmenge in gebundener Form In Exsudaten erreicht es etwa denselben Spiegel wie im Blut im Liquor wurden zwei Drittel des Blutwertes erreicht

Nach intraperitonealer Verabreichung von Sulfapyrimidin war die Resorption langsamer als bei oraler Darreichung Nach oraler Darreichung wurde der höchste Blutspiegel 3—6 Stunden nach Verabreichung erzielt (Sadusk, Tredway) bei intraperitonealer Verabreichung nach 12—36 Stunden wahrend nach i p Darreichung von P A der hochste Blutspiegel schon 4 Stunden spater erreicht wird (Jackson und Coller) Mit 10 g Sulfapyrimidin (sulfadiazine) i p

erzielt man wirksame Blutwerte für eine Dauer von 48 Stunden, mit 20 g über 84 Stunden und mit 25 g über 96 Stunden (Ryan, Baumann, Mulholland). Nach hohen Dosen treten sowohl experimentell als auch beim Menschen ähnlich wie nach Verabreichung von S.P. und S.Th. Konkrementbildungen in der Niere auf (Bradford und Shaffer, Gross und Lewis u. a.). Als Vorzüge des Sulfapyrimidin loben Feinstone und Mitarbeiter, daß eine höhere Blutkonzentration erreicht werden kann, ohne daß toxische Nebenwirkungen (Nausea, Erbrechen) auftreten, ferner die langsamere Acetylierung und damit Überführung in eine weniger wirksame Form. Sulfapyrimidin (Sulfadiazine) geht nach Untersuchungen von Speert bei oraler Gabe nur in geringer Menge auf den Foetus über, reichlicher bei intravenöser Verabreichung an die Mutter. Schädigungen des Foetus wurden nicht beobachtet. *Die methylierten Sulfapyrimidinderivate zeichnen sich* nach den Untersuchungen von McCartney durch eine besonders gute Löslichkeit aus.

Löslichkeit in mg pro 100 ccm	pH 5,5	pH 6,5	pH 7,5
Sulfathiazol	95,0	103,0	192,0
Acethyl Sulfathiazol	5,8	6,0	25,1
Sulfapyrimidin	18,0	20,0	51,5
Acethyl Sulfapyrimidin	25,5	43,0	248,0
Sulfadimethylpyrimidin	191,0	209,0	297,0
Acethyl Sulfadimethylpyrimidin (7—20 mal löslicher als Acethyl Sulfathiazol)	115,0	117,0	176,0

Durch die gute Löslichkeit soll bei diesen gut wasserlöslichen Verbindungen die Gefahr der Konkrementbildung in den Nieren, wie sie nach hohen Gaben von S.P., S.Th. und Sulfapyrimidin beobachtet wurde, gebannt sein.

Nach Untersuchungen von Martin, Fisher und Thompson läßt sich die akute Toxizität der verschiedenen Sulfonamide P.A., S.P., S.Th. durch Verabreichung von entgiftenden Agentien wie Cystin, Ascorbinsäure u. a. erheblich reduzieren.

Literatur

Aiazzi und Mancini: Sulfonamidici. Firenze: Vallecchi Editore 1940.
Antopol und Robinson: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 40, 498 (1939).
Arneth: *Münch. med. Wschr. 1942, 1098.*
Axelrod, Gross, Bosse und Swingle: Journ. of biol. Chem. 148, 721 (1943).
Bauer, Rosenthal: Public Health Report. 1938, 40.
Barber: Brit. med. Journ. 1937, 774.
Barlow: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 37, 315 (1937).
Beck: Klin. Wschr. 1939, 1416.

Beeson und Janeway Amer J med Sci 200 632 (1940)
Bieter Baker Beaton Shaffer Sury Orr J amer med Assoc 116 2231 (1941)
Böszörményi und Mészáros Wien med Klin 93 390 (1943)
Botterell Carmichael, Cone Journ Neurol Psychiatr (London) 4, 163 (1941)
Bradford Shaffer Journ Amer med Assoc 119 316 (1942)
Braun Arch f Derm u. Syph 183 414 (194?)
Cannavà und Longhitano Bull Soc Ital Biol sper 16 597 (1941)
Chu und Hastings J of Pharmacol 63 388 (1938)
Davis Harris und Schmeißer Labor u Clin Med 25 1?63 (1941)
Doughty J amer med. Assoc 114 (1940) S 756
Dyke Quart. J Pharm a. Pharmacol 10 319 (1937)
Dyke Greep Rake und McKee Proc Soc exper Biol a Med 42 410 (1939)
Enders Arch f exp Path u Pharm 201 366 (1943)
Engelhardt und Hüllstrung Klin Wschr 1939 774
Feinstone Long und Bliss Bull Hopkins Ho p 62 56? (1938) 67 427 (1940)
Finland J amer med Assoc 116 ?641 (1941)
Frankland Brit. med. Journ 1941 83
Geiling und Cannon J amer med Assoc 111 919 (1938)
Glaubach Proc Soc exper Biol a. Med 42 3?? (1939)
Greisheimer Hafkesbring und Magelhaes Amer J Physiol 129 371 (1940)
Gross und Lewis Proc Soc exp Biol a. Med 47 ?08 (1941)
Gross Cooper und Scott Urol. a. Cutan Rev 44 205 (1940)
Gross Cooper und Lewis Proc Soc exper Biol a. Med 40 448 (1939)
Grünanger Untersuchungen über das Blutbild nach Neo Uliron Dissert Leipzig 1941
Hagemann Proc Soc exper Biol a Med 37 119 (1937)
Halpern und Mayer Presse méd 1937 747
Hansen Journ Lab Clin Med. Bd ?? 669 (1940)
Harris und Klein Proc Soc exper Biol a Med 38 78 (1938)
Hartmann Perley und Barnett Amer J med Sci 112 518 (1939)
Hawking Lancet 1937 II 1019
Hecht Dermat. Wochenschrift 106 ?61 (1938)
Heubner Klin Wschr 1940 265 1941 137 D M W 1943 385
Höber Proc Soc exp Biol a. Med. 49 87 (194?)
Holmes Medawar Lancet 243 334 (194?)
Hrad Dermat Wschr 48 1018 (1940)
Hullstrung Arch. f Dermat 1941 ???
Hurschler Arch f exper Path 1941 438
Jackson und Coller J A. M A. 118 194 (194)
James Biochem J 34 648—6?8 (1940)
Jentzer und Calame Schweiz med Wschr 72 ??9 (194?) und 73 601 (1943)
Kallner Acta med Scand Suppl 130 1—110 (194?)
Key und Frankel Amer J Surg 113 284—?93 (1941)
Kiese und Seipelt Arch. f exp Path und Pharm 200 648 (1943)
Kreutzmann und Carr Proc Soc exper Biol a Med 38 19 (19?8)
Kuhlendahl D Dtsch. Mil Arzt. 1942 6 6
Kohler Journ Lab Clin Med. 27 1043 (1942)
Lavagnone Settimana Med (Palermo) 19 1941

Laves Klin Wschr 1940 791
Lehr, Antopol und Churg Science (N Y) 92 434 (1940) Proc of Soc exp Biol a Med 45 447 (1940)
Lehr, Antopol Proc Soc exp Biol a Med 45 25 (1941) und Archiv Path 1941 592
Lemberg Biochem J 29 1322 (1935)
Lewin Amer J Cancer 34 431 (1938)
Little J A M A 119 467 (1942)
Locke Main und Mellon Science Bd 88, 620 (1938) Science 93 66 (1941)
Locke und Schlesinger Proc Soc exper Biol a. Med 46 79 (1941)
Long J amer med Assoc 114 870 (1940)
Long Haviland und Edwards Proc Soc exper Biol a Med 43 238 (1940)
— — — und Bliss J amer med Assoc 115 364 (1940)
— und Bliss The clinical use of sulfonamide New York Macmillan Comp 1939
McChesney Sprague Marshall Journ Lab Clin Med 26 1154 (1941)
McCartney Lancet 1942 I 639
Machella und Higgins Amer J med Sci 198 804 (1939), 199 157 (1940) — Proc Staff Mayo Clin 14 183 (1939)
Marshall Physiologic Rev 19 240 (1939)
— Cutting und Emerson J amer med Assoc 110 252 (1938) Physiologic Rev 19 240 (1939)
— und Litchfield J of Pharmacol 67 454 (1939)
Martin Fisher und Thompson Archiv f Intern Med 69 662 (1942)
Moeschlin Schweiz med Wschr 1940 786 1941 789
Molitor und Robinson J of Pharmacol 65 405 (1939)
Naoyasu Sato Okovama Igakkai Zasshi (jap) 52 2846 (1940) ref Chem. Zbl 1941 1986
Nelson U S Health Rep 54 106 (1939)
Nicolai Münch med Wschr 1941 785
Oelkers und Wanowius Klin Wschr 1942 752
P An China med J 56 111 (1939)
Puhr Schweiz med Wschr 1942 761
Raiziss Severac Moetsch und Clemence Proc Soc exper Biol a Med. 42 12 (1939)
Raiziss und Severac J Chemotherapy 14, 91 (1938)
Rake Geoffrey van Dyke und Corwin Amer med J Sci 200 353 (1940)
Reinhold Schwartz Flippin und Bethlahmy Proc Soc exper Biol. a Med 45 317 (1940)
Restorff Naunyn Schmiedebergs Archiv für exp Path u Pharm 200 195 (1942)
Richardson J of Pharmacol 67 429 (1939) u 70 370 (1940) 71 203 (1941)
Rimington und Hemmings Lancet 1938 I 770
Rosenthal Publ Health Rep 54 95 (1939)
Russell Lancet 239 100 (1940)
Ryan Bauman Mulholland J A M A 119 484 (1942)
Sadusk Hirsfeld Seymour Jale J Biol. Med 13 351 und 539 (1941)
Sadusk und Tredway Yale Journ Biol a. Med 13 539 (1941)
Saeker Fortschr d Therapie 1942 287
Schulz Med Welt 1942 1015
Simesen Arch f exper Path. 197 429 (1941)
Southworth und White Proc Soc exper Biol a Med 36 58 (1937)

Staub Schweiz med Wschr 1943 369
Supniewski und Hano Bull Acad polonaise 99 (1936)
Svartz und Kallner Nord. Med 8 1935 (1940)
Thaddea und Zoloff Arch. f exp Path. u Pharm 202 249 (1943)
Speert Amer Journ Obst. a. Gyn 45 200 (1943)
Walker und van Dyke J of Pharmacol 71 138 (1941)
Wedum Proc. Soc exper Biol a. Med 45 218 (1940)
Werth Dermat. Wschr 115 1012 (1942)
Wheeler und Plummer J A M A 119 5‿9 (1942)
Zamecnik und Koletsky Proc Soc exper Biol a Med 42 391 (1939)
Zenner Arch f Derm 183 156 (1942)

XI Chemotherapie weiterer bakterieller Infektionen und Virusinfektionen

Es sei noch kurz auf einige andere Infektionen hingewiesen bei denen sich die Sulfonamide in der Praxis bewährten, experimentell gesicherte Unterlagen aber nicht in dem Ausmaße vorhanden sind wie bei Infektionen mit Streptokokken, Staphylokokken Gonokokken Meningokokken Pneumokokken und den Gasbrandkeimen oder bei denen umgekehrt experimentelle Befunde über eine Wirkung vorliegen, aber die Bestätigungen der Klinik noch fehlen In erster Linie sei auf die guten klinischen Erfolge mit Prontosil bei den Koliinfektionen des Harntraktus hingewiesen, insbesondere bei Zystitis, Pyelitis, Pyelonephritis Prostatitis Auch bei anderen Infektionen nicht nur denen des Urogenitaltraktus sind Erfolge berichtet, so gegenüber Infektionen mit Proteus Koli Aerobacter aerogenes Die Wirkung auf Kolibazillen und Proteus läßt sich allerdings nur schwer im Tierversuch aber mit der Plattenmethode in ähnlicher Weise demonstrieren wie gegenuber Streptokokken Pneumokokken usw Im Tierexperiment sind überzeugende Beweise für eine Wirkung bei Kolibazillen nicht zu erzielen da die Kolibazillen fur die meisten Tierarten keine ausreichende Pathogenität besitzen Cooper Gross und Lewis sahen bei Mäusen die mit 100fach todlichen Dosen bestimmter Kolistämme intraperitoneal infiziert worden waren eine Wirkung auch gegenüber Proteusinfektionen war experimentell eine Wirkung nachweisbar, hingegen nicht bei Pyoceaneusinfektionen White Litchfield und Marshall fanden bei experimentellen Coli Infektionen S Th und Sulfapyrimidin wirksamer als P A Donovick und Henderson konnten durch Behandlung mit Prontalbin 70% der mit virulenten Colibazillen infizierten Mäuse retten mit Sulfacetimid (Paraaminobenzolsulfonylacetylimid) sollen die Heilergebnisse noch besser gewesen sein Von manchen Autoren wird angegeben daß die Wirkung der Sulfonamide im alkalischen Urin besser ist als im sauren, weshalb die gleichzeitige Verabreichung von Bikarbonat empfohlen wird

Gegenüber den Erregern der Bangschen Krankheit konnten experimentell gewisse Anhaltspunkte für eine Wirkung erbracht werden. Im Plattenversuch war eine Hemmung des Bang-Bazillenwachstums nachweisbar. In unseren Versuchen an mit Bang-Bazillen infizierten Mäusen waren die erzielten Erfolge im Vergleich zur Streptokokkeninfektion jedoch auch nur gering, relativ gut nach Tibatinverabreichung. Chinn prüfte P. A. bei Infektionen des Meerschweinchens mit Brucella abortus, Br. melitensis und Br. suis. Die bei diesen Tieren weniger rasch und schwer als bei Mäusen verlaufenden Infektionen waren deutlich beeinflußbar, auch in vitro konnte er gegenüber den genannten Brucellakeimen eine bemerkenswerte Wirkung feststellen. Wilson sah bei experimentellen Infektionen erst nach sehr langer Behandlung mit hohen Dosen Erfolge. Kolmer hat eine therapeutische Wirkung mit P. A. und verwandten Verbindungen (Neo-Prontosil, Sulfapyridin) bei Mäusen beschrieben, die mit Br. abortus, Br. melitensis und Br. suis infiziert worden waren. Welch und Mitarbeiter sahen bei Meerschweinchen mit Brucella-Infektionen nach P. A.-Behandlung ein starkes Ansteigen des opsonischen Index. Morales Otero und Pomales Lebrón erzielten bei Bang-infizierten Mäusen Erfolge mit Sulfamethylthiazol. Montgomerie erzielte bei Meerschweinchen mit Dosen von 0,2 g P. A., insgesamt 1,8 g, gewisse Erfolge. Die Prüfung des Prontosil bei der Bangschen Krankheit des Menschen regten wir auf Grund der Beobachtung einer Infektion bei einem Mitarbeiter an, der mit Prontosil rubrum behandelt wurde und darauf gut ansprach. Seitdem sind eine ganze Reihe von Fällen von Bangscher Erkrankung und Maltafieber beschrieben, deren Verlauf unter Prontosilbehandlung bemerkenswert rasch und leicht war.

Gegenüber Typhus- und Paratyphusinfektionen sind anscheinend auch vereinzelt günstige Beeinflussungen durch die Sulfonamide erzielt worden, gewisse experimentelle Unterlagen scheinen durch die Arbeiten von Buttle und Mitarbeitern sowie Powell und Chenn gegeben. Buttle erzielte im Experiment mit P. A. Erfolge bei Sonne-Ruhr-Infektionen. Merlin, Cooper und Keller stellten bei experimentellen Ruhrinfektionen mit Flexner- und Shiga-Bazillen eine Wirkung von S. P. und S. Th. fest. Bei Shiga-Ruhr-Infektionen sahen wir mit diesen Verbindungen mehrfach sehr gute Wirkungen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von S. Th. an mit Shiga-Ruhrbazillen i. p. infizierte Mäuse überlebten z. B. 3 Tage nach der Infektion:

	1. Versuch	2. Versuch
Kontrollen	83%	0%
Sulfathiazol	500%	35%

Dosierung: 6% 0,2 0,5 1,0 ccm

Die *in vitro*-Wirkung der Sulfonamide gegenüber Ruhrbazillen haben wir schon erwähnt. Lopes, Cardazo erzielten in vitro auf Shiga-Flexner- und Sonne-Bazillen eine deutliche Wirkung bei Anwesenheit von 8 mg% P.A. resp. 6—8 mg% S.P. und Sulfamethylthiazol. Rammelkamp und Jewell fanden Sulfathiazol besonders gegenüber Flexner-Ruhrbazillen wirksam. Cooper und Keller konnten bei Mäusen mit experimentellen Flexner-Infektionen Heilwirkungen durch orale S.A.-Darreichung erzielen. Marshall und Mitarbeiter empfehlen auf Grund der experimentellen Arbeiten Sulfanilamidgemische bei Ruhrinfektionen. Fisk prüfte bei experimentellen Typhusinfektionen an Mäusen die Wirkung verschiedener Sulfonamide und fand am wirksamsten S.P. und Sulfamethylthiazol. Nach unseren eigenen Ergebnissen ist es jedoch fraglich, ob auf Grund der geringen Wirkung der Substanzen, die wir bisher prüften, schon durchschlagende Erfolge beim Menschen zu erzielen sein dürften. Auch nach Untersuchungen von Kolmer und Rule ist P.A. bei Typhusinfektionen der Maus nur wenig wirksam, Sulfapyridin noch weniger. Gegenüber Paratyphus B-Infektionen erzielten wir gelegentlich mit S.P. und S.Th. eindeutige Heilerfolge.

Mäuse mit 0,5 ccm einer 1:50 verdünnten 24stündigen Kultur i.p. infiziert und einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

		Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n. d. Infektion	Es leben 10 Tage n. d. Infektion
Kontrollen		20	1	0
Sulfapyridin	s. c.	20	16 } 34	6 } 19
	per os	20	18	13
Sulfathiazol	s. c.	20	11 } 24	7 } 14
	per os	20	13	7

Dosierung je 4 Tiere:
2% 0,2 0,5 1,0 1,5 2,0 ccm s. c.
2% 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm per os

Entsprechende Infektion wie im vorhergehenden Versuch
3mal behandelt 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion

		Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n. d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen		20	7	0
Sulfapyridin	s. c.	20	19 } 39	14 } 27
	per os	20	20	13
Sulfathiazol	s. c.	20	10 } 29	6 } 18
	per os	20	19	12

Gegenüber den Erregern der Bangschen Krankheit konnten experimentell gewisse Anhaltspunkte für eine Wirkung erbracht werden. Im Plattenversuch war eine Hemmung des Bang-Bazillenwachstums nachweisbar. In unseren Versuchen an mit Bang-Bazillen infizierten Mäusen waren die erzielten Erfolge im Vergleich zur Streptokokkeninfektion jedoch auch nur gering, relativ gut nach Tibatinverabreichung. Chinn prüfte P. A. bei Infektionen des Meerschweinchens mit *Brucella abortus*, *Br. melitensis* und *Br. suis*. *Die bei diesen Tieren* weniger rasch und schwer als bei Mäusen verlaufenden Infektionen waren deutlich beeinflußbar, auch in vitro konnte er gegenüber den genannten Brucellakeimen eine bemerkenswerte Wirkung feststellen. Wilson sah bei experimentellen Infektionen erst nach sehr langer Behandlung mit hohen Dosen Erfolge. Kolmer hat eine therapeutische Wirkung mit P. A. und verwandten Verbindungen (Neo-Prontosil, Sulfapyridin) bei Mäusen beschrieben, die mit Br. abortus, Br. melitensis und Br. suis infiziert worden waren. Welch und Mitarbeiter sahen bei Meerschweinchen mit Brucella-Infektionen nach P. A.-Behandlung ein starkes Ansteigen des opsonischen Index. Morales Otero und Pomales Lebron erzielten bei Bang-infizierten Mäusen Erfolge mit Sulfamethylthiazol. Montgomerie erzielte bei Meerschweinchen mit Dosen von 0,2 g P. A., insgesamt 1,8 g, gewisse Erfolge. Die Prüfung des Prontosil bei der Bangschen Krankheit des Menschen regten wir auf Grund der Beobachtung einer Infektion bei einem Mitarbeiter an, der mit Prontosil rubrum behandelt wurde und darauf gut ansprach. Seitdem sind eine ganze Reihe von Fällen von Bangscher Erkrankung und Maltafieber beschrieben, deren Verlauf unter Prontosilbehandlung bemerkenswert rasch und leicht war.

Gegenüber Typhus- und Paratyphusinfektionen sind anscheinend auch vereinzelt *günstige Beeinflussungen durch die Sulfonamide* erzielt worden. Gewisse experimentelle Unterlagen scheinen durch die Arbeiten von Buttle und Mitarbeitern sowie Powell und Chenn gegeben. Buttle erzielte im Experiment mit P. A. Erfolge bei Sonne-Ruhr-Infektionen. Merlin, Cooper und Keller stellten bei experimentellen Ruhrinfektionen mit Flexner- und Shiga-Bazillen eine Wirkung von S. P. und S. Th. fest. Bei Shiga-Ruhr-Infektionen sahen wir mit diesen Verbindungen mehrfach sehr gute Wirkungen. Nach einmaliger oraler Verabreichung von S. Th. an mit Shiga-Ruhrbazillen i. p. infizierte Mäuse überlebten z. B. 3 Tage nach der Infektion

	1. Versuch	2. Versuch
Kontrollen	8,3%	0%
Sulfathiazol	50,0%	35%

Dosierung 6% 0,2 0,5 1,0 ccm

Die in vitro Wirkung der Sulfonamide gegenüber Ruhrbazillen haben wir schon erwähnt. Lopes, Cardazo erzielten in vitro auf Shiga-Flexner- und Sonne-Bazillen eine deutliche Wirkung bei Anwesenheit von 8 mg% P.A. resp. 6—8 mg% S.P. und Sulfamethylthiazol. Rammelkamp und Jewell fanden Sulfathiazol besonders gegenüber Flexner-Ruhrbazillen wirksam. Cooper und Keller konnten bei Mäusen mit experimentellen Flexner-Infektionen Heilwirkungen durch orale S.A.-Darreichung erzielen. Marshall und Mitarbeiter empfehlen auf Grund der experimentellen Arbeiten Sulfanilamidgemische bei Ruhrinfektionen. Fisl prüfte bei experimentellen Typhusinfektionen an Mäusen die Wirkung verschiedener Sulfonamide und fand am wirksamsten S.T. und Sulfamethylthiazol. Nach unseren eigenen Ergebnissen ist es jedoch fraglich, ob auf Grund der geringen Wirkung der Substanzen, die wir bisher prüften, schon durchschlagende Erfolge beim Menschen zu erzielen sein dürften. Auch nach Untersuchungen von Kolmer und Rule ist P.A. bei Typhusinfektionen der Maus nur wenig wirksam, Sulfapyridin noch weniger. Gegenüber Paratyphus-B-Infektionen erzielten wir gelegentlich mit S.P. und S.Th. eindeutige Heilerfolge.

Mäuse mit 0,5 ccm einer 1 : 50 verdünnten 24stündigen Kultur i. p. infiziert und einmal behandelt 1 Stunde nach der Infektion

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n. d. Infektion	Es leben 10 Tage n. d. Infektion
Kontrollen	20	1	0
Sulfapyridin s. c.	20	16 } 34	6 } 19
per os	20	18	13
Sulfathiazol s. c.	20	11 } 24	7 } 14
per os	20	13	7

Dosierung je 4 Tiere
2% 0,2 0,5 1,0 1,5 2,0 ccm s. c.
2% 0,2 0,3 0,5 0,8 1,0 ccm per os

Entsprechende Infektion wie im vorhergehenden Versuch
3mal behandelt 1, 6 und 24 Stunden nach der Infektion

	Anzahl d. Tiere	Es leben 48 Stunden n. d. Infektion	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	7	0
Sulfapyridin s. c.	20	19 } 39	14 } 27
per os	20	20	13
Sulfathiazol s. c.	20	10 } 29	6 } 18
per os	20	19	12

Eine gewisse Wirkung gegenüber experimentellen Infektionen mit dem Pneumobazillus Friedländer wurde erstmalig von Buttle, Parish, McLeod und Stephenson festgestellt. Kolmer und Rule sowie Bliss und Feinstone, Garret und Long u. a. bestätigten diese Befunde.

Auch Hsia prüfte verschiedene Sulfonamidverbindungen bei der i. p. Infektion von Mäusen mit Friedländer-Bazillen, die bei Menschen gelegentlich als Erreger von Lungenentzündungen auftreten. Weichselbaum fand sie unter 129 Pneumonien 9mal. Als am wirksamsten fand Hsia bei der experimentellen Friedländer-Infektion das S. P. Auch gegenüber den Kapselbakterien des Rhinoskleroms und bei Ozaena war S. P. am wirksamsten (Wurm und Hsia).

An der klinischen Wirkung von Prontosil und Uliron beim Ulcus molle dürfte auf Grund der Berichte von Polony, Järnecke u. a. kein Zweifel mehr möglich sein; experimentelle Unterlagen in dieser Richtung fehlen.

Auch bei Cholera und Pest sind anscheinend Heilwirkungen, insbesondere durch die Uliron-Präparate, erzielt worden, sie bedürfen aber weiterer Bestätigung. Bei experimentellen Pestinfektionen beschrieben Schütze und Girard Wirkungen von Sulfonamidverbindungen, ebenso auch Carman u. a. Sokhey und Dikshit fanden Sulfathiazol bei pestinfizierten Mäusen ebenso wirksam wie Pestserum; es wirkte besser als Sulfapyridin.

P. A., S. Th. und Sulfapyrimidin verhinderten nach den Untersuchungen von Griffitts das Wachstum von Choleravibrionen in vitro. S. Th. und Sulfapyrimidin, s. c. oder oral verabreicht, erwiesen sich als wirksam bei Mäusen, die mit tödlichen Mengen von Cholerabazillen in Mucin infiziert worden waren. Nitti, Boyer und Conge sahen bei Verabreichung von 2mal 1,5 g/kg P. A. bei der experimentellen Infektion von Meerschweinchen mit menschlichen Sokodu-spirillen Heilung eintreten.

Nach Harold übt S. P. auf experimentelle Infektionen der Kaninchencornea mit *Bac. pyoceaneus* einen günstigen Einfluß aus.

Bei der experimentellen Milzbrandinfektion weißer Mäuse konnten Cruickshank sowie May und Buck als erste eine Wirkung der Sulfonamidverbindungen beobachten, sie prüften P. A. und S. P. Die Wirkung war nicht so gut wie gegenüber Streptokokken, aber besser als die von zwei käuflichen Milzbrandseren. Bei experimentellen Infektionen von Mäusen mit B. pertussis sahen Gross, Cooper u. Lewis Wirkung von einigen geprüften Sulfonamid- und Sulfonverbindungen. Porter und Hale berichten über Erfolge mit P. A. und S. P. bei experimentellen Infektionen von Mäusen mit Listerella monocytogenes. McCoy prüfte experimentell bei Ratten die Einwirkung des P. A. auf Trichinen (Trichinella spiralis). Weder auf junge Würmer im Darm

noch auf die im Muskel angesiedelten Parasiten wurde eine Wirkung erzielt Nach Untersuchungen von P W Schmidt hat die Sulfonamidverbindung Albucid eine gewisse Einwirkung auf die Trichophytie der Meerschweinchen gezeigt

Bei Tuberkulose sahen wir außer geringen Erfolgen mit Uliron C und besonders Sulfathiazol bei der Meerschweincheninfektion durch den Typus humanus mit den zahlreichen Substanzen die wir prüften nicht mehr als gelegentliche Andeutungen einer Wirkung Die nach unseren Experimenten relativ wirksamsten Substanzen besonders Sulfathiazol und verwandte Verbindungen sind meines Wissens bisher beim tuberkulosekranken Menschen nicht geprüft worden Mit P.A und S P wurde nichts erreicht Der Wirkungsmechanismus der wirksamen Sulfonamide scheint gegenüber den Tuberkelbazillen ganz ähnlich zu sein wie bei anderen Infektionen so hindert z B Sulfathiazol nach unseren Beobachtungen das Wachstum der Tuberkelbazillen in Konzentrationen von 1 5000 bis 1 10000 wenn es geeigneten Nährböden zugesetzt wird auf denen sich die Tuberkelbazillen züchten lassen Das Sulfathiazol hemmt per os in großen Dosen verabreicht auch die Entwicklung der tuberkulösen Prozesse bei dem mit Typus humanus infizierten Meerschweinchen Ob entsprechend große Dosen jedoch für die Verabreichung beim Menschen in Frage kommen oder aber schon wesentlich kleinere sich doch als sicher wirksam erweisen würden nur sorgfältigste systematische Untersuchungen in der Praxis entscheiden können Möglicherweise bietet die Puderbehandlung lokaler und von außen zugänglicher tuberkulöser Herde zunächst bessere Aussichten auf Erfolg als die Allgemeinbehandlung Auch an Inhalationen bei offenen Tuberkulosen könnte gedacht werden Zu einer Orientierung ob unserer Beobachtung über die andere S A Verbindungen erheblich überragende Hemmungswirkung des Sulfathiazol (Eleudron) auf Tuberkelbazillen in vitro und am infizierten Meerschweinchen schon praktische Bedeutung zukommt wäre wohl ein Versuch an Kranken mit einer Tuberkulose der Harnwege am geeignetsten Zu einer ersten Orientierung ob wir jetzt einen Schritt weiter sind als früher halte ich gerade die Tuberkulose der Harnwege für geeignet da wir in der Lage sind im Harn besonders hohe Sulfathiazolkonzentrationen zu erzielen Die Löslichkeit für Sulfathiazol und Acetylsulfathiazol ändert sich zwar nur wenig mit dem p_H solange der Urin sauer ist aber bei alkalischer Reaktion steigt die Löslichkeit mit dem p_H noch erheblich Bei p_H^8 sind Sulfathiazol und Acetylsulfathialzol 3—4mal besser löslich als Sulfapyridin und Acetylsulfapyridin (Simesen) Daß bei allen diesen Versuchen mit der allergrößten Vorsicht vorgegangen werden muß dürfte selbstverständlich sein Alle bisherigen Versuche mit Sulfonamiden eine Lungentuberkulose günstig zu beeinflussen sind ge

scheitert, nach S P Gaben sind sogar Verschlechterungen beobachtet worden Doch zweifle ich nicht, daß das Ziel einer Chemotherapie der Tuberkulose uberhaupt erreichbar ist, bei Schaffung der dazu unbedingt erforderlichen experimentellen Voraussetzungen, die heute an keiner Stelle der Welt erfullt sein dürften, muß es gelingen Rich und Follis, Buttle und Parish u a sahen mit P A eine Hemmung des Tuberkuloseprozesses bei Meerschweinchen die mit Typus humanus infiziert waren, Birkhaug mit Prontosil solubile bei solchen mit einer Typus bovinus Infektion, Smithburn, Kolmer, Raiziss *und Rule wie wir selbst keinen uberzeugenden Erfolg mit P A im* Experiment Greey, Boddington und Little konnten durch große prophylaktische Dosen von P A die Entwicklung des tuberkulosen Prozesses bei Meerschweinchen, die mit dem Typus humanus infiziert worden waren etwas hemmen Bei Kaninchen die mit Typus humanus infiziert wurden, ergab sich aber auch nach den Versuchen dieser Autoren mit P A und den anderen gepruften Sulfonamiden keine Wirkung Muschenheim, Forkner und Duerschner pruften an Kaninchen, die mit Typus bovinus infiziert wurden, das Sulfapyridin Je 24 Kaninchen wurden mit 0,01 mg Bazillen infiziert und erhielten taglich 4mal 0 4 g S P resp Dodecanoylsulfanilamide Bei allen Tieren trat wie bei den Kontrollen eine ausgebreitete Tuberkulose *auf Auch Harrison, Forrester und Fitz Hugh* sowie Heise und Steenken konnten bei tuberkuloseinfizierten Meerschweinchen mit S P Verabreichung keinen therapeutischen Effekt erzielen Ich vermute, daß die gelegentlich von einigen Klinikern berichteten Erfolge mit den bisher verwendeten Sulfonamiden bei Tuberkulosen auf die gunstige Beeinflussung einer Sekundarinfektion zuruckzufuhren sind

Dasselbe durfte wohl für die meisten bisher erzielten therapeutischen Ergebnisse bei Virusinfektionen zutreffend sein Gelegentlich sind jedoch im Experiment auch Erfolge mit Sulfonamidverbindungen bei Virusinfektionen gesehen worden

So stellten Levaditi und Vaisman eine Wirkung bei Herpes Virus Infektionen fest Rosenthal, Wooley und Bauer gegenuber dem Virus der Choriomeningitis bei Mäusen Die Wirkung gegenuber der zuletzt erwahnten Virusinfektion konnten Levaditi und seine Mitarbeiter jedoch nicht bestatigen Bei der experimentell erzeugten Influenzavirusinfektion sahen Climenko, Crossley und Northey eine schutzende Wirkung des Na Salzes von Uliron C, auch in vitro gelang es ihnen, mit dieser Substanz das Virus zu inaktivieren Levaditi konnte bei der experimentellen Grippevirusinfektion eine schwache Wirkung des 4 Nitro-4 amidodiphenylsulfoxyd feststellen Oakley eine solche des 4 4 Diamido diphenylsulfons Auch gegenuber der experimentellen Maul und Klauenseuche Infektion beschrieb

Levaditi gewisse Erfolge mit sulfonamidhaltigen Verbindungen Nach den Untersuchungen von Rosenow war S P bei der experimentellen Poliomyelitisinfektion von Rhesusaffen ohne Wirkung Außer Zweifel sind experimentelle und klinisch erzielte Erfolge bei einer Virusinfektion dem Lymphogranuloma inguinale, der sogenannten 4 Geschlechtskrankheit Über experimentelle Erfolge bei dieser Virusinfektion berichten Schloßberger und Bär Levaditi McCallum und Findlay Gjuric Kubitzky und Löhe beschrieben Erfolge mit Prontosil und Uliron bei dieser Viruserkrankung des Menschen Findlay stellte in Versuchen an Mäusen die mit Lymphogranuloma inguinale Virus zerebral infiziert waren fest daß Sulfamethylthiazol besser wirkt als S P Sulfathiazol und P A weist jedoch gleichzeitig darauf hin daß Sulfamethylthiazol beim Menschen häufiger Polyneuritiden verursacht als Sulfathiazol Über andere Virusinfektionen die experimentell auf ihre Ansprechbarkeit gegen über Sulfonamiden bisher noch geprüft wurden hat Bär zusammenfassend berichtet Auf die bei schweren Pocken mit Prontosil rubrum und Prontosil solubile erzielten guten Heilerfolge beim Menschen sowie die Anwendung der Sulfonamide bei Trachom ist nur im klinischen Teil eingegangen da experimentelle Unterlagen bei diesen Infektionen bis heute fehlen

Bei einer anderen Rikettsieninfektion dem durch Rikettsia ruminantium bedingten Herzwasserfieber konnte Neitz durch Uliron bei Schafen eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität von 70—80% auf etwa 4% erzielen Diese Ergebnisse berechtigen vielleicht zu der Hoffnung auch einmal beim Flecktyphus des Menschen mit den schon vorhandenen Verbindungen oder noch neu zu schaffenden Erfolge zu erlangen Wohlrab prüfte bei Fleckfieber infizierten Mäusen eine Reihe von Sulfonamiden, ohne überzeugende Heilwirkungen erzielen zu können die relativ beste Wirkung zeigt das dem Prontosil rubrum verwandte 4 Sulfon 2 4 diaminoazobenzol 6-carbonsäure Bazzicalupo konnte bei der durch Virus hervorgerufenen Nagetierparalyse mit S Th Heilung erzielen Kikuth prüfte eine Reihe von bakteriellen wirksamen Sulfonamiden am Bronchopneumonie Virus das bei Ratten und Mäusen spontan vorkommt (Kikuth Gönnert) Auch diese Virusinfektion ist mit Prontosil Uliron und anderen Sulfonamiden chemotherapeutisch zu beeinflussen Als bei dieser Infektion gut wirksam stellte Kikuth das Präparat B 1034 eine Azoverbindung aus 2 Acetylamino 8 naphthyl 3,6 disulfosäure und diazotiertem Sulfapyridin fest die sich in der Praxis auch bei der Trachombehandlung bewährte Ferner erwiesen sich nach den Untersuchungen von Kikuth bei der Bronchopneumonie der Mäuse das Sulfapyrimidin und seine Derivate als gut wirksam Daß sich die Heilwirkung von Sulfonamiden nicht nur auf Infektionen mit bakteriellen und virusartigen

Erregern erstreckt, sondern auch auf die Rekurrensinfektion der Maus wurde von Feldt festgestellt Sulfapyridin und Sulfathiazol brachten innerhalb von 24 Stunden die Spirochaten in der Blutbahn zum Verschwinden, die Gehirne blieben jedoch infiziert Substitution im Pyridin bzw im Thiazolring und die Einführung anderer heterozyklischer Ringe oder anderer organischer Reste fuhrten zum Verlust der Wirkung auf die Rekurrensinfektion Wahrend, wie erwahnt, p Aminobenzoesaure nach den Untersuchungen von Feldt die Wirkung von Sulfapyridin auf Streptokokken und Pneumokokken herab etzt steigert p Aminobenzoesaure ihre Wirkung gegenüber der Rekurrensinfektion

Auch gegenüber den Protozoeninfektionen sind gelegentlich mit der von uns geschaffenen neuen Heilmittelklasse Ergebnisse erzielt worden, die zu einer Weiterarbeit auffordern, so ist z B die Heilung der Affenmalaria durch Sulfonamide berichtet worden

Aus allen diesen Untersuchungen ergibt sich, daß wir unter Beobachtung der notwendigen Vorsicht und Zurückhaltung doch auch bei bisher nicht chemotherapeutisch angreifbaren bakteriellen Infektionen und Virusinfektionen des Menschen und der Tiere die Berechtigung haben, auf Erfolg zu hoffen und unermudlich weiter zu forschen

Auf Grund der experimentellen Tatsachen machten wir zusammenfassend folgende Erfahrungen

1 *Bei Streptokokkeninfektionen* wirken per os am besten Prontosil rubrum und Prontalbin Sie sind durch spater hergestellte Sulfonamide nicht ubertroffen worden, nur Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal) erweist sich im Experiment den genannten uberlegen Ob das auch in der Klinik der Fall ist, steht noch nicht fest Unter den parenteral anwendbaren ist das Tibatin allen peroral wirksamen Sulfonamiden und Sulfonen eindeutig uberlegen

2 *Bei Staphylokokkeninfektionen* sind die uberlegen wirksamen Verbindungen Sulfathiazol und Uliron C

3 *Bei experimentellen Pneumokokkeninfektionen* sind Prontalbin Sulfathiazol und Sulfapyrimidin etwa gleich wirksam, Sulfapyridin meist etwas uberlegen, aber im ganzen bei den experimentellen Pneumokokkeninfektionen mit den verschiedenen Typen noch unbefriedigend Tibatin und Amonal sind parenteral verabreicht, bei allen Pneumokokkentypen dem Sulfapyridin Na und Sulfathiazol Na im Experiment überlegen

4 *Bei experimentellen Meningokokkeninfektionen* geben optimale Werte Uliron C Prontalbin, Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin In der Praxis tritt das Uliron C aber zur Behandlung der Meningokokkenmeningitis zuruck weil es nicht so gut in den

Liquor übergeht wie Prontalbin Sulfapyridin und Sulfathiazol die zur Zeit die praktisch optimal wirksamsten Mittel sein dürften

5 *Bei den experimentellen Gonokokkeninfektionen* sind P A, die Uliron e S P und Sulfathiazol etwa gleichwertige Substanzen In der Klinik genießt Sulfathiazol zur Zeit den Vorzug

6 *Bei allen Anaerobierinfektionen* ganz besonders bei der Pararauschbrandinfektion ist Marfanil allen bisher bekannten Sulfonamiden klar überlegen

7 Am vielseitigsten und deshalb bei allen *Wundinfektionen* bei denen die bakteriologische Diagnose nicht oder jedenfalls nicht rasch genug gestellt werden kann, anwendbar ist Marfanil Prontalbin, das eine gute Wirkung gegenüber den wichtigsten Wundinfektionserregern den Streptokokken, Staphylokokken und Gasödemkeimen entfaltet Die lokale Anwendung bietet bei äußerlich zugänglichen Infektionsherden den enormen Vorteil einer starken Anreicherung der Sulfonamide im Entzündungsherd bis zu 200 mg% und darüber während bei peroraler Darreichung der Sulfonamide beim Menschen kaum jemals mehr als 15 mg% zu erzielen sind Bei Gefahr einer Allgemeininfektion muß natürlich die lokale Behandlung mit einer Allgemeinbehandlung kombiniert werden

Wie die Meinungsverschiedenheiten die heute noch darüber bestehen, von welchem Wert die Sulfonamide in der Wundbehandlung sind und welcher Wert dem Gasödemserum zukommt schließlich entschieden werden, darüber besteht für mich kein Zweifel mehr Halten wir uns an das Mögliche und stellen wir nicht utopische Forderungen so werden wir damit auch den Patienten am besten helfen (Beyer Bieling und Nordmann, Eunike Haferland Hellner Kirschner Konjetzny Schneider) Behandlungsergebnisse allerschwerster kriegsmäßiger Verletzungen sind bisher von Haferland Krueger, Bartholomé Klages Pürckhauer, Franke u a beschrieben Meinungsverschiedenheiten und Beleuchtungen der Probleme von allen Seiten sind notwendig und bei der Auswertung des Heilwertes der Sulfonamide bei jeder Infektion im Anfang aufgetreten und haben zu den immerhin recht eindeutigen Ansichten geführt die bei vielen Infektionskrankheiten heute in der Klinik herrschen

Die in den vorliegenden Kapiteln dargelegten Befunde sind die wichtigsten experimentellen Erfahrungen und die sich daraus ergebenden Schlüsse Über das Mitgeteilte hinaus wurden noch Hunderte von anderen Sulfonamidverbindungen und deren Derivate geprüft Noch nicht in allem stimmt die Klinik mit den experimentell erarbeiteten Tatsachen überein Aber aus der Unzahl chemischer Ver

Konjetzny Med Welt 1940 Nr 40, 1941 Nr 16 409, 1944 69
Krueger Berl Med. Ges 27 I 1943 Dtsch med Wschr 1943 417
Kubitzky Dtsch Militärarzt 1938 Nr 3, 116
Levaditi C r Soc Biol Paris 127 958 (1938) [°097
— und Vaisman C r Soc Biol Paris 128 3o2 (1938) Presse méd 1935
Löhe und Wawersig Dtsch med Wschr 1940 283, Ther Gegenw 79 539
Lopes Cardazo Nederl Tijdschr Geneesk 1941 417 [(1938)
Marshall und Bratton Hopkins Hosp Bull 67 163 (1940), 68 118 (1941)
May und Buck Lancet 1939 II 685
McCallum und Findlay Lancet 1938 Nr 5994, 136
McCoy Proc Soc exper Biol a. Med 38 461 (1938)
Merlin Cooper und Keller J A M. A 116 2529 (1941)
Michel und Michel Lauriat Bull Soc Méd mil franç 1938
Montgomerie Vet Rec 50 380 (1938)
Morales Otero und Pomales Lebrón Proc Soc exp Biol a. Med. 45 512 (1940)
Muschenheim Forkner und Duerschner Proc Soc exper Biol a. Med
Neitz Berl u Münch tierärztl Wschr 1939 Nr 9 134 [45 556 (1940)
Nobutaro Ishii und Mitarbeiter Jap Journ exp Med 19 (1941)
Nitti Boyer, Conge Ann de l Inst. Pasteur 68 497 (1942)
Oakley Brit med J 1938 895
Oesterlin Zbl f Bakt Paras u Infekt. Referate 135 449 und 481 (1940)
Polony Wien med Wschr 1938 872
Porter und Hale Proc Soc exper Biol a Med 42 47 (1939)
Powell und Chenn J of Pharmacol 67 79 (1939)
Pürckhauer Med Welt 1943 252

Übersicht über die in der Praxis
ihre Indikationen

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil (Hersteller „Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 Sulfonamido 2′4 diaminoazobenzol NH_2 $H_2N-C_6H_3-N{=}N-C_6H_4-$ [$SO_2\ NH_2$]
Prontosil solubile (Hersteller Bayer“ I G Farbenindustrie AG) (In Tablettenform als Neo Prontosil in USA)	Losung des Dinatriumsalzes der 4 Sulfonamido phenylazo 7 acetylamino 1 oxynaphthalin 3 6 disulfosäure OH $H_3C\ OC\ HN-$ … $-N{=}N-C_6H_4-$ [$SO_2\ NH_2$] NaO_3S- … $-SO_3Na$
Prontalbin (Prontosil album) (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG) (Prontylin in USA u a) „1162 F“	p Aminophenylsulfonamid $H_2N-C_6H_4-$ [$SO_2\ NH_2$] Abkürzung „P A“

[$-SO_2-NH_2$] = Sulfonamid Gruppe

Rammelkamp und Jewell Proc Soc exper Biol a. Med 45 169 (1940)
Rich und Follis Bull Hopkins Hosp 62 77 (1938)
Rosenow Proc Staff Med Mayo Clin 14 490 (1939)
Rosenthal, Wooley und Bauer Publ Health Rep 52, 1911 (1937)
Schlossberger und Bär Zbl Bakter Orig 144 [illegible]9 (1939)
Schmidt P W Dtsch med. Wschr 1940 [illegible]10
Schneider Dtsch. Med. Wschr 1941 723
Schütze und Girard Lancet 1939 Nr 6023 206
Simesen Arch. exp path Pharm. 197 12 u 87 (1940) 479 (1941) Arch. Internat. Pharm 64 230 (1940)
Smithburn Proc. Soc exper Biol a Med 38 574 (1938)
Sokhey und Dikshit Bombay (Haffkine Inst.) Lancet 1940 S 1040
Welch Wentworth und Mickle J amer med. Assoc 111 226 (1938)
White Litchfield Marshall Journ Pharm exp Ther 73 104 (1941)
Wilson Brit. med J 1 8 (1939)
Wilson und Maier Brit. med Journ Nr 4123 47 (1940)
Wohlrab Arb a d Staatl. Inst. f exp Ther Frankfurt a M Heft 40 15 (1940)
Wurm und Hsiä Zschr f Immunforschung 101 81 (194?)

Weitere Literaturangaben über experimentelle Arbeiten siehe auch
Domagk Z. klin Med. 1937 745 1939 167
Heubner (besonders in pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht?) Klin Wschr 1940 965
Long und Bliss Clinical Use of Sulfanilamide (The Macmillan Medical Monographs New York 1939)

gebräuchlichsten Sulfonamide
und ihre Dosierung

Indikationen	Dosierung
	Tagesdosis 2—5 g per os gegebenenfalls kombiniert mit 0,5—1,25 g Prontosil solubile (2—5 ccm Ampullen 5 %) intramuskulär
	Kinder Je nach Alter ¼—½ der Erwachsenendosis
	Rektal 3—6 g als Klysma in 50—80 ccm eines etwa 40° warmen Reisschleims
Lymphogranuloma inguinale Streptokokkeninfektionen Erysipel Sepsis Infektionen der Harnwege	*Kinder entsprechend weniger*
	Längere Darreichung nur unter ärztl Kontrolle zweckmäßig unter Beobachtung des Blutbildes und Einschaltung von Behandlungspausen
	Auch *äußerliche Anwendung* in Alkohol Azeton Lösung resp als 5 %ige Salbe oder 10—20 % Puder (vgl. S 196 u S 227)
	Inhalation (Prontosil solubile)

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Uliron (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfondimethylamid $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH}-C_6H_4-SO_2N(CH_3)_2$
Neo Uliron (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfonmonomethylamid $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH}-C_6H_4-SO_2N{<}^{H}_{CH_3}$
Uliron C (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	4 (4 Aminobenzolsulfonamido) benzolsulfonamid $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH}-C_6H_4-SO_2NH_2$
Rubiazol (französische Abwandlung von Prontosil)	$H_2N-C_6H_2(NH)(COOH)-N{=}N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH_2}$
Albucid (Schering AG)	p Aminobenzolsulfonacetamid $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH}\;CO\;CH_3$
Eubasinum (Hersteller Nordmarkwerke) Sulfapyridin Bayer (Hersteller „Bayer I G Farbenindustrie AG) Sulfapyridin Homburg (Hersteller Chemiewerk Homburg) Dagenan (Frankreich, England)	α (p Aminobenzolsulfonamido) pyridin $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2NH}-C_5H_4N$ Abkürzung S P

Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken- und B. coli-Infektionen) Ulcus molle	a) *Gonorrhoe*: Behandlungsstöße von insgesamt 12 g innerhalb 4 Tagen (3 g pro Tag), nicht mehr als 3 Stöße, Behandlungspause 1 Woche. b) *Infektion der Harnwege*: Dosierung wie bei Gonorrhoe.
	4 Tage Stoß zu insgesamt 9 g (2 Tage zu je 2,5 g, 2 Tage zu je 2,0 g), nach 6 Tagen Pause u. U. 2. Stoß. 5% Uliron-Salbe („Stada“)
Streptokokkeninfektionen	1,2—2,4 g täglich oral, 5 ccm = 0,25 g i. m.
Gonorrhoe, B. coli-Infektion, Meningitis	In 4 Tagen insgesamt 45 Tabletten zu je 0,5 g (bei Go.), 30%ige Lösung i. v. bei Harnwege-Infektionen
Pneumonie, Meningitis (Gonorrhoe)	Pneumonie und Meningitis: Dosierung bei Erwachsenen zunächst 2,0, dann alle 4 Stunden 1,0, insgesamt in 5 Tagen 20—25 g per os. Eventuell i. m. 3mal täglich 1 Amp. oder rektal 2mal täglich 3,0 g als Klysma. Im übrigen wie bei Eleudron. Gonorrhoe: Dosierung wie bei Neo-Uliron

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Cibazol Hersteller Ciba, Basel) Eleudron (Hersteller ,Bayer I G Farbenindustrie AG)	p Aminobenzolsulfonamidothiazol $H_2N-C_6H_4-\boxed{SO_2\ NH}-C_3H_2NS$ (Thiazolring: N—CH, C, CH, S) chemische Kurzbezeichnung *Sulfathiazol* Abkürzung S Th "
Tibatin (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG) 40% stabilisierte Lösung in *Ampullen zu 5 ccm (2 g* Substanz enthaltend)	Galaktosid des 4 4 Diaminodiphenyl*sulfon* $O_5H_{11}C_6-HN-C_6H_4-SO_2-C_6H_4-NH-C_6H_{11}O_5$

Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken, B. coli, Pneumokokken u. Meningokokken-Infektionen, bazilläre Ruhr)	a) Gonorrhoe: 2 Tage Stoß zu je 5 g (insgesamt 10 g: morgens 4, mittags 3, abends 3 Tabletten zu 0,5 g oder 5 mal 2 Tabletten im Abstand von je 1 Stunde). Noch sicherer wirksam an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 5 g. Behandlungspause 1 Woche. Kinder ¼—½ der Erwachsenendosis. b) Staphylokokkeninfektion: 12—14 g in 4 Tagen in fallender Dosierung: 1. Tag 5 g, 2. Tag 4 g, 3. Tag 3 g, 4. Tag 2 g. Notfalls Erhöhung auf 20 g pro Stoß. Behandlungspause 1 Woche. c) Pneumonie: *Innerhalb der ersten 24 Stunden:* Erwachsene 7 g (sofort 2 g, alle weiteren 4 Stunden je 1 g). Kinder bis zu 3 Jahren insgesamt 0,15 g pro kg in 3—4 Teildosen. Kinder über 3 Jahre erhalten je nach Alter und Schwere der Erkrankung ¼—½ der Erwachsenendosis. *2. Behandlungstag:* Erwachsene 4 g (alle 6 Stunden je 1 g). Kinder wie am 1. Tag. *3. Tag:* Erwachsene wie am 2. Tag, Kinder bis zu 3 Jahren 0,1 g pro kg. *4. Tag:* Erwachsene 3 g (alle 8 Stunden je 1 g). Kinder wie 3. Tag. Kommt es auf schnellsten Wirkungseintritt an: i. m. Injektion von 1—3 Ampullen = 1—3 g pro Tag. Bei Unverträglichkeits-Erscheinungen seitens des Magens parenterale Medikation. Gesamtdosen für Erwachsene 20 g, für Kinder je nach Alter 8—12 g. Höhere Dosen nur unter Beachtung der allgemeinen Verträglichkeit. d) Meningitis: Dosierung wie bei Pneumonie. e) *Ruhr: Dosierung wie unter b).*
Puerperalsepsis, Sepsis, Erysipel, Scharlach, otogene Meningitis (hauptsächlich durch Streptokokken), Coli-Infektionen der Harnwege	1. Puerperaler Infekt, 2. Sepsis, 3. Erysipel, 4. Scharlach: Tagesdosis für Erwachsene 5—10 g i. v. oder i. m. (3 Einzelgaben im Abstand von je 8 Stunden). In schweren Fällen (Sepsis) Medikation auch nachts. Erste Injektion nicht unter 2 g (5 ccm). 5. Otogene Meningitis: Intravenöse Dosis wie bei Sepsis (5—10 g). Zusätzlich intralumbal bzw. subokzipital innerhalb 24 Stunden 0,5 g Tibatin als 2,5%ige Lösung (= ¼ Ampulle ad 20 ccm Aqua bidest.), gegebenenfalls zusätzlich täglich 1,5—3 g Prontosil oral

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Marfanil (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	Salzsaures Salz des 4 Aminomethylbenzolsulfonamids (leicht löslich) $H_2NO_2S-C_6H_4-CH_2NH_2 \cdot HCl$
Marfanil Prontalbin (*Hersteller Bayer I G* Farbenindustrie AG)	S oben Abkurzung M P
Marfanil B	Naphthalin 1 5 disulfosaures Salz des 4 Aminomethylbenzolsulfonamids (schwer löslich) $H_2N\,O_2S-C_6H_4-CH_2\,NH_2,\ HO_3S-C_{10}H_6-SO_3H\ NH_2-CH_2-C_6H_4-SO_2-NH_2$
Pyrimal (Schering AG) *Debenal* (Bayer, I G Farben industrie AG)	2 (p Aminobenzolsulfonamido)pyrimidin $H_2N-C_6H_4-SO_2NH-C_4H_3N_2$

Indikationen	Dosierung
	Bei besonders schwerer Erkrankung können die i v Tibatin und oralen Prontosildosen noch erhöht werden Dauer der Behandlung je nach Meningitisablauf laut täglicher Liquorkontrolle Kinder (2—5 Jahre) ¼—½ der Erwachsenendosis je nach Alter und Schwere des Falles
Gasödem	a) Bei infizierten oder infektionsgefährdeten Wunden möglichst frühzeitig 5—20 g M P Puder in die Wunde streuen (Papier bis Messerrücken dick) Bei Verbandwechsel wiederholen!
Verschmutzte Wunden Ulcus molle	b) *Bei Gefahr einer Allgemeininfektion zusätzlich* zur Puderanwendung (s oben) pro die 3—6 g oral (M P Tabletten) Dauer der oralen Anwendung je nach Schwere der Erkrankung möglichst nicht länger als 6—8 Tage Bei längerer Medikation Behandlungspausen von 1 Woche einschalten ist dies infolge der Schwere der Infektion nicht möglich, ist *Beachtung der allgemeinen Verträglichkeit* erforderlich
Wie Marfanil	c) Bei Gasödeminfektion bzw dringendem Verdacht auf diese Zusätzlich zur örtlichen Puderanwendung (s oben) 6—8 g Marfanil oral pro Tag d h. sofort 2 g dann im Abstand von 4—6 Stunden *(möglichst auch nachts)* weitere 1 g Dazu Gasödemserum intravenös (s Prospekt) d) Bei Infektion mit anaeroben Streptokokken orale Marfanil Prontalbin Anwendung wie unter b
Streptokokken Pneumokokken Meningokokken Staphylokokken Gonokokken B coli Infektionen Bazilläre Ruhr Ulcus molle Lymphogranuloma inguinale Trachom	Dosierung wie bei Eleudron

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Globucid (Schering AG)	p Aminobenzolsulfonamidoaethylthiodiazol $H_2N-C_6H_4-SO_2\ NH-C{=}N-N{=}C-C_2H_5$ (Ring über S geschlossen)
Sulfaguanidin	Sulfanilylguanidin $NH_2-C_6H_4-SO_2-NH-C(=NH)-NH_2$
Prontosil ad us vet (Hersteller Bayer, I G Farbenindustrie AG)	
a) Prontosil Lösung 5%ig ad us vet	s oben
b) Prontalbin Tabletten ad us vet	s oben

Indikationen	Dosierung
Gonorrhoe (Staphylokokken, *Pneumokokken*, B. coli-Infektionen, bazilläre Ruhr)	1. Tag 6—8 g 2. Tag 6 g Dann täglich 3 g *bis* zur Entfieberung *Bei Gonorrhoe* 1. Tag 4×3 Tabletten 2. Tag 3×3 Tabletten 3. Tag 3×3 Tabletten *Bei weibl. Gonorrhoe* 2× tgl. 2 Amp. an 2 aufeinanderfolgenden Tagen i. v.
Bazilläre Ruhr	0,1—0,2 g/kg pro Tag bis zur Normalisierung *der Stühle*
Zur *Therapie* von Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankungen aller Haustiere bei Wundinfektion infolge perforierender Verletzungen auch mit der Eröffnung der Sehnenscheiden und Gelenke, z. B. bei fieberhafter Phlegmone bei Sekundärinfektion im Anschluß an *Puerperalerkrankungen*, *Retentio secundinarum*, *Metritis* in Verbindung mit Schwergeburten, *verschleppten Geburten mit* toten oder faulen Früchten Zur *Prophylaxe* gegen septische Allgemeinerkrankungen nach Operationen infizierter Prozesse und gegen septische Puerperalerkrankungen wie unter Therapie beschrieben Indikationen für die prophylaktische und therapeutische	Damit die Allgemeininfektion durch Prontosil nachhaltig bekämpft werden kann, ist es erforderlich, den Organismus 3 *bis* 5 Tage lang ständig unter Prontosilwirkung zu halten. Dazu muß entweder die Injektion der Prontosil-Lösung *alle* 6 bis 8 Stunden oder das Eingeben der Prontalbintabletten 3 mal täglich vorgenommen werden.

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil ad us vet (Fortsetzung)	

Indikationen	Dosierung

Anwendung bei den einzelnen Tierarten

1 Beim Pferd

Infektion mit Streptococcus pyogenes equi oder Staphylokokken und zwar Eiterungen oder Puerperalerkrankung nach Streptokokkenabort Schwergeburt Zurückbleiben der Nachgeburt

Streptokokkenpneumonie als Sekundärerkrankung im Anschluß an infektiösen Katarrh der Luftwege oder infektiöse Angina

Druse (Infektion mit dem Streptococcus equi)

Akute septikämische und chronische pyämische Streptokokkenlähme (Arthritiden usw) der Fohlen Petechialfieber Morbus maculosus

2 Beim Rind

Erkrankungen infolge Infektion mit dem Streptococcus pyogenes nämlich Bronchopneumonie der Rinder Streptokokkenpneumonie der Kälber akute septikämische oder *chronische pyämische* Streptokokkenlähme der Kälber (Nabelinfektion) Durchfall der Kälber

3 Beim Schwein

Infektion mit Diplostreptokokken Puerperalerkrankung auch in Verbindung mit dem Kaiserschnitt aus Anlaß abgestorbener oder faulender Feten

Enzootische Pneumonie der *Ferkel* Ferkelruß

Tierart	Prontosil Lösung 5%ig bei subkutaner oder intramuskulärer Injektion jedesmal	Prontalbin Tabletten innerlich jedesmal
Pferde erwachsene	20 ccm auf je 100 kg Körpergewicht	3 mal täglich je 10—15 g
Fohlen bis zu ½ Jahr		3 mal täglich je 3—5 g
Rinder	80—100 ccm	3 mal täglich je 10 g
Ferkel bis zu 3 Monaten	2—5 ccm	täglich 0,5—2 g
Läuferschweine	6—9 ccm	etwa
Ältere Schweine	10—20 ccm	14 Tage lang
Hunde		
Zwerghunde je nach Alter	2—3 ccm	0,25—0,6 g je nach
Hunde von Foxterriergröße	4—5 ccm	Größe des Hundes
Hunde von Vorstehhundgröße und große Hunde	6—8 ccm	2—3 mal täglich
Katzen je nach Größe	0,75 bis 1,5 ccm	0,15—0,3 g 2—3 mal täglich

	Prontosil Lösung 5%ig	
	Subkutan injiziert	Innerlich mit Milch verrührt
Kälber	10—15 ccm	125 ccm

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Prontosil ad us vet (Fortsetzung)	

Indikationen	Dosierung
4. *Beim Hund* Sekundärerkrankung nach der Staupe-Virus-Infektion (Bronchitis, Pneumonie, Enteritis usw.) Septische Allgemeinerkrankung nach Operationen infizierter Prozesse, z. B. Hysterektomie wegen Pyometra, Urethrotomie Septische Puerperalerkrankung in Verbindung mit *abgestorbenen oder faulen* den Föten	
Rickettsiosis der Schafe in Südafrika (Herzwasser, Heartwater, Brainwater, Veldziekte, Galziekte) Erreger: Rickettsia ruminantium.	Für Schafe von 30 kg Gewicht 10 ccm der Uliron-Natrium-Lösung intravenös. Behandlung spätestens am 2. Krankheitstage und Wiederholung der Behandlung zwischen dem 3. und 5. Krankheitstage in gleicher Dosierung. Die Uliron-Natrium-Lösung wird wie folgt hergestellt: 35,5 g Uliron werden mit 100 ccm n-Natronlauge und 200 ccm destilliertem Wasser gelöst und auf 355 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Man erhält so eine 10%ige Lösung. Die so hergestellte Uliron-Natrium-Lösung ist nicht haltbar, muß also jeweils unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt werden. Die Dosierung von 10 ccm der Lösung entspricht 1 g Uliron.

Indikationen	Dosierung				
	Behandlung je Tag				
			Morgen	Mittags	Abends
Zur Chemotherapie bakterieller Infektionskrankheiten, insbesondere Kokken-Infektionen, prophylaktisch und therapeutisch wie folgt: Beim Pferd: Ansteckender Katarrh der Luftwege, Pneumonie als Sekundärerkrankung im Anschluß an ansteckenden Katarrh der Luftwege oder infektiöse Angina. Akute septikämische und chronische pyämische Fohlenlähme (Arthri-	Pferd	Anfangs kombinierte Behandlung	90—120 ccm der 20%igen Lösung intravenös	15—20 g Pulver oral	15—20 g Pulver oral
		Bei deutlicher Besserung Fortsetzung mit oraler Behandlung	dreimal täglich 15—20 g Pulver oral		
		In schweren Fällen	zweimal täglich 90—120 ccm der 20%igen Lösung intravenös		

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Uliron ad us vet (Hersteller Bayer I G Farbenindustrie AG)	s oben
Eleudron ad us vet	s oben

Indikationen	Dosierung				
	Behandlung je Tag				
			Morgens	Mittags	Abend
tiden) Septische Puerperalerkrankung im Anschluß an Abort, Schwergeburt, Zurückbleiben der Nachgeburt. Septische Wundinfektion infolge perforierender Verletzungen auch mit Eröffnung der Sehnenscheiden und Gelenke. Eitrige Sehnenscheidenentzündung, fieberhafte Phlegmone, Kastration	Fohlen	Anfangs kombinierte Behandlung	50—60 ccm der 20%ig. Lösung intravenös	10 g Pulver oral	10 g Pulver oral
		Bei deutlicher Besserung Fortsetzung mit oraler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral		
Beim Rind: Bronchopneumonie (außer Tuberkulose, Nekrobazillose und Bacterium pyogenes-Infektion). Mit Fieber verbundene (bakteriell komplizierte) Lungenwurmkrankheit der Jungrinder. Akute fieberhafte Euterentzündung (mit Ausnahme der Bacterium pyogenes- und Coli-Infektion)	Rind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20%igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abgekochten und am besten destillierten Wassers intravenös. Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf			
	Jungrinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20%igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekochten und am besten destillierten Wassers intravenös. Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf			
Allgemeine Puerperalintoxikation (Endometritis puerperalis toxica, Lochiametra), d. h. solange nur saprophytische Keime einwirken, die lediglich totes Gewebe angreifen. Puerperale Infektion (Vulvitis, Vestibulitis, Vaginitis, Cervicitis, Metritis, Para- und Perimetritis puerperalis infectiosa, Pyaemie, Sepsis oder Septicopyämie), d. h. wenn bakterielle Krankheitserreger auf dem Lymph- oder Blutwege in das lebende Gewebe eindringen					
Zur Prophylaxe und Therapie von Puerperal-Infektionen und Wundinfektionen durch örtliche Behandlung wie folgt:					
1) Zur Prophylaxe gegen die Puerperal-Infektion oder Puerperal-Intoxikation des Rindes bei *Retentio secundinarum*	Eine Aufschwemmung von 100 g Marfanil-Prontalbin-Puder in 200—[illegible]00 ccm abgekochten Wassers möglichst tief bis in die Spitze der Gebärmutter einlaufen lassen.				

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Eleudron ad us vet	s oben
Marfanil Prontalbin Puder ad us vet	s oben

Indikationen	Dosierung				
	Behandlung je Tag				
			Morgens	Mittags	Abends
tiden). Septische Puerperalerkrankung im Anschluß an Abort, Schwergeburt, Zurückbleiben der Nachgeburt. Septische Wundinfektion infolge perforierender Verletzungen, auch mit Eröffnung der Sehnenscheiden und Gelenke. Eitrige Sehnenscheidenentzündung, fieberhafte Phlegmone, Kastration	Fohlen	Anfangs kombinierte Behandlung	50—60 ccm der 20%ig. Lösung intravenös	10 g Pulver oral	10 g Pulver oral
		Bei deutlicher Besserung Fortsetzung mit oraler Behandlung	dreimal täglich 10 g Pulver oral		
Beim Rind: Bronchopneumonie (außer Tuberkulose, *Nekrobazillose und Bacterium* pyogenes-Infektion). Mit Fieber verbundene (bakteriell komplizierte) Lungenwurmkrankheit der Jungrinder. Akute fieberhafte Euterentzündung (mit Ausnahme der Bacterium Pyogenes- und Coli-Infektion). Allgemeine Puerperalintoxation (*Endometritis puerperalis toxica*, Lochiametra), d. h. solange nur saprophytische Keime einwirken, die lediglich totes Gewebe angreifen. Puerperale Infektion (Vulvitis, Vestibulitis, Vaginitis, Cervicitis, Metritis, Para- und Perimetritis puerperalis *infectiosa, Pyaemie, Sepsis* oder Septicopyämie), d. h. wenn bakterielle Krankheitserreger auf dem Lymph- oder Blutwege in das lebende Gewebe eindringen	Rind von 400—600 kg	Zweimal täglich 150—200 ccm der 20%igen Lösung nach Verdünnung mit der gleichen Menge abgekochten und am besten destillierten Wassers intravenös. Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf			
	Jungrinder	Zweimal täglich je 100—150 ccm der 20%igen Lösung nach der Verdünnung mit der gleichen Menge abgekochten und am besten destillierten Wassers intravenös. Wiederholung am 2. und 3. Tage nach Bedarf			
Zur Prophylaxe und Therapie von Puerperal-Infektionen und Wundinfektionen durch örtliche Behandlung *wie* folgt:					
1) Zur Prophylaxe gegen die Puerperal-Infektion oder Puerperal-Intoxikation des Rindes bei Retentio secundinarum	Eine Aufschwemmung von 100 g Marfanil-Prontalbin-Puder in 200—300 ccm abgekochten Wassers möglichst tief bis in die Spitze der Gebärmutter einlaufen lassen				

Name der Verbindung	Chemie und Formel
Marfanil Prontalbin Puder ad us vet	s oben

Anhang

Die Sulfonamide in der Veterinarmedizin

In Anlehnung an die besonders guten Erfolge, die in der Humanmedizin mit den Sulfonamiden gerade bei Streptokokkeninfektionen erzielt worden sind, hat man eine analoge Anwendung auch in der Veterinarmedizin bei Streptokokkeninfektionen versucht, zumal sich gezeigt hatte, daß Prontosil solubile und andere Sulfonamide im Experiment bei Mausen, die mit Druse Streptokokken infiziert worden waren, eine Wirkung zeigten Wahrend z B in einem mit Druse Streptokokken infizierten Versuch von 14 Kontrollmäusen 13 innerhalb von 48 Stunden der Infektion erlagen, lebten von 10 mit Prontosil solubile nur einmal behandelten Tieren bereits 6 einige Tage länger als die Kontrollen Wiederholte man die Prontosil solubile Injektionen mehrmals indem man die infizierten Mause 1, 8 und 24 Stunden nach der Infektion behandelte, so überlebten von 10 mit Prontosil solubile subkutan behandelten Tieren bereits 9 die 14 Kontolltiere, die innerhalb von 24—48 Stunden der Infektion erlagen Die Behandlungsergebnisse wurden um so besser, je länger man die Behandlung, wenigstens fur 3—5 Tage, in etwa 8stundigen Abständen fortsetzte Auch nach den Versuchen von Harms entfaltete Prontosil eine schützende Wirkung bei Mausen die mit Streptokokkus pyogenes equi infiziert

Indikationen	Dosierung
2) Scheidenverletzungen und Scheidenquetschungen vorbehandelter Stuten im Anschluß an Schwergeburten und Embryotomien	Örtlich Marfanil Prontalbin Puder aufstreuen
3) Beim Rind infizierte Klauengelenkentzündung, Klauenoperationen, Fremdkörperoperationen, septische Stirnhöhlen Entzündung nach einem Hornbruch, Infektion n. Harnröhren Verletzung	Örtlich Marfanil Prontalbin Puder aufstreuen
4) Kastration der Bullen	Örtlich Marfanil Prontalbin Puder in die Wundhöhle einstreuen
5) Beim Hund eitrige Otitis externa, Intertrigo, Verletzungen	Örtlich Marfanil Prontalbin Puder aufstreuen

worden waren, von 17 behandelten Tieren blieben 12 gesund, während die unbehandelten Mäuse eingingen.

Nach Untersuchungen von Seelemann sowie Seelemann und Flint wirken S.Th. und Tibatin auch bei Infektionen mit Streptokokken der Gruppe C, besonders das Tibatin.

	Infektion mit Strept. pyogenes animalis							
	Anzahl der Tiere	Es leben x Tage p. i.					Es leben noch nach 14 Tagen	Strept. Befunde in Milz (M) und Herz (H)
		1	2	3	5	10		
Kontrollen	10	2	1	1	1	1	1+)	+) negativ
Globucid	10	10	9	9	9	3	3+)	+) 1 M positiv 1 H positiv
Tibatin	10	10	10	9	7	7	7	8 blieben negativ

Bei Versuchen mit Streptokokkus equi waren die Ergebnisse Seelemanns bisher weniger eindrucksvoll, die beste lebenverlangernde Wirkung zeigte hier das Sulfapyrimidin (Pyrimal).

Bei Streptokokken-Infektionen von Mausen mit Stämmen der Gruppe B sahen wir mit verschiedenen Sulfonamiden und Tibatin gute Werte.

	I p Infektion mit Stamm B (Seelemann)		
	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Stunden	Es bleiben am Leben
Kontrollen	20	4	0
Sulfapyridin Na 0,1: 1 % und 2 %	10	9	6
Sulfathiazol Na 0,1: 1 % und 2 %	10	5	2
Debenal Na 0,1: 1 % und 2 %	10	10	8
Methyldebenal Na 0,1: 1 % und 2 %	10	8	6

Mäuse infiziert mit Stamm B (Aronson)
24 stündige Kultur 1: 100 verdünnt 0,3 ccm i p Behandlung 5mal 1, 24, 48, 72 und 96 Stunden nach der Infektion

	Anzahl der Tiere	Es leben 48 Std nach der Inf	Es leben 8 Ta nach der Inf
Kontrollen	20	0	0
Tibatin 0,4 und 4 % s c	10	8	8[1]
Sulfapyridin Na 0,15 und 1,5 % s c	10	6	3
Sulfathiazol Na 0,2 und 2 % s c	10	3	0
Debenal Na 0,1 und 1 % s c	10	10	6

3mal behandelt 1, 24 und 48 Stunden nach der Infektion

Tibatin	10	10	8[1]
Sulfapyridin Na	10	6	1
Sulfathiazol Na	10	4	0
Debenal Na	10	9	1

Dosierung je 2 Tiere 0,4 % 1,0 4 % 0,2 0,4 1,0 2,0
oder entsprechend 0,1 % 1,0 1 % 0,2 0,4 1,0 2,0 ccm

Es liegen klinische Berichte über die Anwendung des Prontosil bei Druse, katarrhalischer Bronchitis, Morbus makulosus der Pferde, bei Puerperalinfektionen der Pferde und Schweine, der Streptokokkenmastitis der Rinder, bei Streptokokkenseptikämie der Lämmer sowie bei verschiedenen Infektionen von Hunden und Katzen vor

Götze prüfte die Prontosilverbindungen bei den puerperalen Infektionen des Pferdes Nach den Beobachtungen Götzes betrug die Sterblichkeit der Stuten nach komplizierten Geburten bis zu 50% Durch eine verbesserte Operations und Narkosetechnik, durch prophylaktische Anwendung des Gasödemserums und der Sulfonamide gelang es Götze aber in seiner Klinik die Sterblichkeit in den letzten Jahren auf etwa 10% herabzudrücken Bakteriologisch handelte es sich bei den weitaus meisten Fällen um Mischinfektionen bei denen Streptokokken u Staphylokokken eine be onders große Rolle spielten Durch große subkutane Prontosilgaben wurden teilweise sehr beachtliche Heilerfolge erzielt zum Teil sogar in solchen Fällen, die auf Grund früherer Erfahrungen als hoffnungslos angesehen wurden Götze ist heute dazu übergegangen jede Stute, die in seiner Klinik voruntersucht eingeliefert wird während der ersten 3 Tage des Puerperiums vorbeugend zu behandeln Es wird den Stuten täglich 10—15 g Prontosil ad us vet verabreicht d h 200—300 ccm einer 5%igen Prontosil Lösung Innerhalb von 3 Tagen werden also insgesamt 30—45 g Prontosil solubile gegeben Die Injektionen erfolgen subkutan an der Vorbrust

Zur Heilung bereits eingetretener puerperaler Infektionen wurden zwar keine höheren Einzeldosen verabreicht wohl aber wurden die Dosen täglich nicht nur einmal, sondern zweimal oder gar dreimal gegeben Die laufende subkutane Darreichung erwies sich als viel wirksamer als intravenöse Injektionen da auf diese Weise wesentlich größere Mengen zugeführt werden können als intravenös Als noch praktischer und ebenso wirksam hat sich nach brieflicher Mitteilung Götzes die perorale Verabreichung von Prontosil rubrum mit dem Trankwasser erwiesen Die meisten Pferde nehmen das in Wasser aufgerührte Präparat, falls ihnen andere Tränke nicht gereicht wird, ohne Zögern auf Die Dosis beträgt 3mal täglich 20 g Die Behandlung wird 3—4 Tage fortgesetzt

Auch bei puerperalen Erkrankungen des Schweines (Kaiserschnitt bei Vorhandensein fauler Früchte, plazentare Infektionen) konnten mit laufend verabreichten genügend großen Dosen von Prontosil solubile günstige Erfolge erzielt werden Nach Götze wiederholt sich bei Schweinen mit Störungen der Schwangerschaft die plazentare Infektion während der letzten Tage der Schwangerschaft mit einer Häufigkeit von 15% die verschleppte plazentar infizierte Geburt mit einer Häufigkeit von 48% die durch mechanische Hindernisse verschleppte vaginal infizierte Geburt mit einer Häufigkeit von 33% Der Schwerpunkt aller Maßnahmen muß nach Götze auf zweckmäßige Fütterung und Haltung der Zuchtsauen gelegt werden Beim schon erkrankten Tier hat sich zur Bekämpfung der plazentaren Infektion folgendes Vorgehen als zweckmäßig erwiesen In Zwischenzeiten von

etwa 6 Stunden erfolgten 3—9mal wiederholte subkutane Injektionen von Prontosil von 1,0—1,5 g je 30 kg Lebendgewicht so daß je nach Körpergewicht 50—100 ccm der 5%igen Lösung von Prontosil solubile verabreicht wurden Diese Einzeldosen wurden im Verlauf von 2—3 Tagen täglich 2—3mal gegeben Wenn die Tiere noch Milch aufnehmen, kann die Verabreichung des Prontosil zweckmäßigerweise und leichter per os geschehen Die Präparate werden in den genannten Dosen mit einer kleinen Menge mit Wasser verdünnter Milch (2—3 Liter) vermischt vorgesetzt, erst wenn diese kleine Menge aufgenommen ist, erfolgt die weitere Fütterung Nach Einleitung der Behandlung mit den Sulfonamiden verabreicht Götze zusätzlich, je nach Lage des Falles noch 30—50 ccm Kalziumborogluconat, zur Anregung der Wehen Hypophysin oder Orasthin 2—4 ccm und zur Behandlung des Kreislaufs 8,0—10,0 g Traubenzucker in 25%iger Lösung intravenös oder 5—6 ccm Cardiazol 10%ige Lösung subkutan

Bei fieberhaften Puerperalerkrankungen des Rindes hat Blackert in einer Reihe von Fällen Temperaturabfall und Besserung des Allgemeinbefindens nach der intravenösen Injektion von Prontosil in Dosierungen von 1—3×5 g, 1—5×7 g und 1—3×15 g in Lösung feststellen können Die 7 g Dosierungen sind mit oralen Gaben von 1—2×30 g Prontalbin verbunden worden Ohne sachgemäße Lokalbehandlung des entzündeten Uterus wäre eine Heilung aller Tiere kaum möglich gewesen Versuche prophylaktisch bei gefährdetem Puerperium Prontalbin in der Gesamtdosierung von 65—95 g an 2—3 Tagen nach der Geburt und in einem Falle von 165 g an 5 Tagen zu verwenden, haben kein eindeutiges Ergebnis erkennen lassen

Bei der Druse der Pferde kann in entsprechender Weise — wie bei der Behandlung der puerperalen Infektion des Pferdes angegeben — vorgegangen werden Meist sind jedoch bisher die verabreichten Mengen wesentlich kleiner gewesen

Über die Wirkung des Prontosil ad us vet beim Pferd haben Brüstle, Luckes Hansen (Dänemark), Bayer, Leo u a berichtet Brüstle gab beim Petechialfieber der Pferde Dosen von 50—160 ccm der 5%igen Prontosil solubile Lösung intravenös Die frühzeitige Anwendung führte zu einer schnellen Beseitigung der Petechien Die erhöhte Körpertemperatur sank, weiterhin trat eine günstige Umstimmung des Allgemeinbefindens der Pferde auf, die bestehenden Ödeme und Quaddeln werden jedoch nur wenig beeinflußt

Luckes hat beim Petechialfieber von der Prontosilbehandlung Nachlassen des Fiebers, der Schwellung und Heilung gesehen

Leo hat bei drusekranken Pferden, bei denen eine deutliche Prontosilwirkung erkennbar oder anzunehmen war folgende Dosierungen verabreicht

1. intravenös täglich 60—150 ccm der Prontosil solubile-Lösung, Gesamtdosen bis zu 655 ccm,
2. intramuskulär täglich 40—50 ccm, Gesamtdosen bis zu 220 ccm
3. peroral 10—15 g Prontalbin bis zu Gesamtdosen von 90 g. Teilweise wurde die Injektionsbehandlung mit der oralen Verabreichung kombiniert

Die nichtbehandelten Kontrolltiere konnten ohne Ausnahme nicht so schnell wie die mit Prontosilinjektionen resp oralen Prontosilgaben behandelten Tiere geheilt werden. Vor allem dauert bei den nicht behandelten Tieren die endgültige Abheilung nach dem Abklingen der Hauptsymptome der Druse viel länger. Am ausgesprochensten war die Wirkung nach großen oralen Gaben. Kurzenhäuser verwendete mit Erfolg eine Tagesdosis von 50—100 ccm der 5 resp 10%igen Prontosil-Lösung

Bei dem wechselvollen Bild der Druse ist jedoch eine endgültige Beurteilung der Heilerfolge bei der bisher verwendeten Dosierung noch nicht möglich. Die frischen Erkrankungen dürften der Behandlung besser zugänglich sein als schon chronisch gewordene. Vor allem aber scheinen in der Veterinärmedizin noch nicht genügend oft die maximal verträglichen Anfangsdosen Verwendung gefunden zu haben, wie sie sich auch in der Behandlung der bakteriellen Infektionen des Menschen als optimal wirksam herausgestellt haben; nur allzu oft sind lange Zeit verzettelte Dosen verabreicht und zwischen den einzelnen Gaben unzweckmäßig lange Pausen eingelegt worden. Es wäre zweifellos richtiger, durch hohe Anfangsdosen einen raschen Anstieg der Heilmittel im Blut und in den Geweben zu erzielen und diesen Blutspiegel für mindestens 3—4 Tage durch genügend oft wiederholte Gaben aufrechtzuerhalten. Daß z. B. die bisher in den allermeisten Fällen täglich verabreichten Prontalbingaben noch wesentlich zu steigern sind, geht aus den Mitteilungen von Steck hervor, welcher 100—110 g als Toleranzgrenze für eine einmalige Dosis beim erwachsenen Pferd ermittelte. Die Wirkung einmaliger hoher Dosen war nach den Untersuchungen von Steck beim drusekranken Pferd in den meisten Fällen auch nicht von Dauer; am 3. und 4. Tag nach der Behandlung stieg die Temperatur wieder an. Steck gab erwachsenen Pferden mit Druse auch 60 g Sulfanilamid (= Prontalbin) in zweitägigen Abständen. In einigen Fällen wurden nach hohen Anfangsdosen in den nächsten Tagen 30—45 g täglich verabreicht. Die wiederholte Behandlung, ob täglich oder in Intervallen von 2 Tagen durchgeführt, zeitigte 17 positive, 8 negative, 9 zweifelhafte Ergebnisse. Die 48stündige Pause zwischen den einzelnen Gaben ist aber wahrscheinlich auch noch zu groß und gestattet den Drusestreptokokken teilweise im behandlungsfreien Intervall eine Erholung. Bei Behandlung der Druse mit Sulfonamiden müssen nach Steck gleichzeitig

die folgenden Grundregeln berücksichtigt werden

1 Strikte Ruhigstellung während der fieberhaften Erkrankung

2 Ruhestellung während einer dreitägigen völlig fieberlosen Rekonvaleszenzperiode und dann allmähliche Gewöhnung an Bewegung und Arbeit

Jakob verwendete Prontosil solubile zur Behandlung einer Druseepidemie, an der in einem Regiment 260 von 650 Pferden erkrankten Die Seuche verlief verhältnismäßig schwer mit Vereiterung der Ohrspeicheldrüsen, tiefliegenden Abszessen in der Backen und Halsmuskulatur, Entzündungen der Rachenschleimhaut und erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens Alle Pferde erhielten in Abständen von 8 Stunden je 40 ccm 5%ige Prontosil Lösung subkutan. Auf diese Weise wurde der Organismus wenigstens 24 Stunden langlaufend unter *Prontosileinwirkung gehalten* Schon durch *diese drei*malige Prontosilapplikation ist der Verlauf der Druse günstig beeinflußt worden, das Allgemeinbefinden der Tiere besserte sich rasch, viele Schwellungen, die erfahrungsgemäß auf in der Tiefe sich bildende Abszesse hinwiesen, sind infolge Resorption ohne Eröffnung geheilt Lungenerscheinungen und Nasenausfluß gingen schnell zurück Trotz der hohen Erkrankungsziffer ist nach Einsetzen der Prontosilbehandlung kein Pferd mehr an Druse eingegangen

Kantscheff prüfte an der Medizinischen Tierklinik der Universität Berlin Prontosil solubile und Prontalbin bei Influenza der Pferde Von der 5%igen Prontosil Lösung wurden Mengen von 100—300 ccm injiziert die Prontalbindosierung betrug 10 g pro die Ein eindeutiger Einfluß der Medikamente auf den Verlauf der Krankheit war nicht zu erkennen dagegen ist der größte Teil der *Pferde frei von Sekundärinfektionen geblieben, obwohl* die Gelegenheit zu einer Infektion mit Brustseuche Brüsseler Krankheit oder Druse vorhanden gewesen ist Kantscheff empfiehlt deshalb die kombinierte Prontosil Prontalbin Behandlung auch bei der Influenza der Pferde durchzuführen, um die erwähnten Sekundärinfektionen und Nachkrankheiten auszuschalten

Auch bei Bronchopneumonie der Pferde erzielte Steck mit der geschilderten Behandlung günstige Ergebnisse

Bei Fohlen mit Fohlenlähme, die sonst erfahrungsgemäß innerhalb einer Woche tödlich endet, hat Hillerbrand Erfolge mit Prontosil gesehen Sechzehn solcher Fälle sind während der fieberhaften Erkrankung mit intravenösen Injektionen und nach dem Abklingen des Fiebers mit Prontalbintabletten oral behandelt und geheilt worden Die Tabletten sind 3—4mal täglich eine Woche lang gereicht worden Sieben weitere Erkrankungsfälle sind tödlich ausgegangen, davon sind drei von vornherein aussichtslos gewesen weil die Tiere schon *bei* der Geburt krank gewesen sind

Labelle verabreichte bei der Fohlenlähme die teils als Septikämie, teils als Omphalophlebitis bei neugeborenen Fohlen auftritt und der 15—20% aller in der Provinz Quebec geborenen Fohlen erliegen, Sulfanilamid (= Prontalbin) in 200 Fällen mit einem alle Erwartungen übertreffenden guten Heilerfolg Die an Polyarthritis leidenden Fohlen wurden wie folgt behandelt

1 Tag 5mal mit 3 Stunden Zwischenraum 1 g
2 Tag 4mal „ 3 „ 1 g
3 Tag 3mal „ 4 „ 1 g
4 Tag 2mal „ 6 1 g
5 Tag 1 g am Mittag

Das Sulfonamid wurde in gleicher Menge mit Natriumkarbonat in Stutenmilch gegeben Heilung trat in 95% der behandelten Fälle ein, bei 2 Tieren die außerdem noch eine Pneumonie hatten verzögerte sich die Heilung auf 12—15 Tage

Da in der tierärztlichen ambulanten Praxis die Forderung nach 2—3mal täglich zu wiederholenden Injektionen oft nicht zu erfüllen ist dürfte die zusätzliche perorale Prontalbinbehandlung in den allermeisten Fällen zweckmäßig sein indem man entweder das Medikament in Milch oder Schleim mit der Flasche verabreicht oder aber im Trinkwasser löst resp dem Futter als Pulver beimischt Auch zur Nachbehandlung zunächst kombiniert behandelter Fälle dürfte diese Form der oralen Sulfonamidbehandlung zweckmäßig sein

Bei akuten Phlegmonen an den Hintergliedmaßen der Pferde verwendete Gelbrecht intravenöse Injektionen von 250—300 ccm Prontosil Lösung 5% die die Behandlung dadurch unterstützten daß sie zu einem schnellen Temperaturabfall und schneller Besserung des Allgemeinbefindens führten Einen Einfluß auf die infolge der akuten Phlegmonen entstehenden Verdickungen der Haut und Unterhaut hatte die Prontosildarreichung nicht Vielleicht ließe sich hier in Kombination mit einer chirurgischen Behandlung und der später erwähnten lokalen Anwendung der Sulfonamide wesentlich mehr als bisher erreichen Die lokale Behandlung dürfte sich auch bei den Kastrationen gut bewähren zumal Schopper schon bei allgemeiner Anwendung des Prontosil (100—200 ccm i v) in Kombination mit Tetanusserum erfolgreiche Kastrationen selbst bei bestehender fieberhafter (40—41° C) Orchitis und Periorchitis durchführen konnte

Schlaak punktierte das Kniegelenk von Pferden von einer der Verletzung gegenüberliegenden Stelle, durchspülte das Gelenk mit Prontosil und führte anschließend eine nicht ganz dichte Naht der Weichteile nicht der Gelenkkapsel durch Danach wurde das Gelenk nochmals mit Prontosillösung gefüllt und ruhig gestellt Von 16 Kniegelenksverletzungen konnte er 12 auf diese Weise heilen

Der infektiöse Katarrh der Luftwege, die infektiöse Bronchopneumonie und die infektiöse Angina des Pferdes (Fieber, Regurtieren schleimiggeitriger Nasenfluß) ließen sich durch Prontosilbehandlung deutlich beeinflussen, so daß die Erkrankungen einen guten Verlauf nahmen und abheilten In frischen Fällen konnten sie sogar kuriert werden Wahrscheinlich wirkte sich hierbei der günstige Einfluß des Prontosil auf die Sekundärinfektionen mit dem Streptokokkus pyogenes equi aus, so daß auch die primäre Virusinfektion leichter ausheilt Schermer bezeichnet den ansteckenden Katarrh der Luftwege oder die „Pferdegrippe als die verlustreichste Pferdeseuche dieses Krieges und die Behandlung mit S Th und einer neuen Sulfonverbindung als unzweifelhaften Fortschritt in der Therapie dieser Erkrankung Bei einem Pferd mit akuter, doppelseitiger Pneumonie verabreichte Hansen 100 ccm 5%ige Prontosil solubile Lösung s c Schon nach 4—5 Stunden war eine wesentliche Besserung festzustellen, die innerhalb der nächsten 2 Tage fortschritt

Von demselben Autor konnten bei Kälbern und Färsen mehrere Fälle von Pneumonien durch Injektionen von 40—70 ccm der 5%igen Prontosil Lösung im Laufe von 8 Tagen geheilt werden Welsch behandelte Kälber mit ansteckender Lungen und Brustfellentzündung, indem er ihnen intravenös 10—20 ccm Prontosil solubile und außerdem 2mal täglich 3g Prontalbin in Milch verrührt gab Blackert hat die Anwendung des Prontosil bei der Bronchopneumonie der Rinder als regelmäßig wirksam empfohlen

Für S Th (Cibazol) bei Rinderpneumonien hat Andres folgende Dosierung empfohlen

1 Tag 50 ccm i v, außerdem noch 8 Tabletten oral
2 Tag 3mal 7 Tabletten
3 Tag 3mal 6 Tabletten
4 Tag 3mal 5 Tabletten

Bei den Mastitiden der Rinder die durch Streptokokken und Staphylokokken verursacht werden und 1—4 Euterviertel ergriffen haben erreichte Hansen durch Prontosilbehandlung eine Heilziffer von 75—80% sofern die Behandlung in den ersten 3—4 Tagen vorgenommen wurde Bisweilen genügte nach Hansen in akuten Fällen schon eine einmalige subkutane Injektion von 50—70 ccm der 5%igen Prontosillösung bei schweren und fieberhaften Mastitiden der Rinder

Tapken verwendete 0,5—1 5%ige Lösungen von Prontosil in Mengen von 100 ccm zur Spülung von infizierten Eutervierteln Reizwirkung an den behandelten Eutern wurde bei Verwendung von 0,5%igen Lösungen nicht beobachtet aber auch in der Mehrzahl keine überzeugende Heilung, wenn auch die Milch vorübergehend flockenfrei wurde, in einigen Vierteln die lokal behandelt wurden wurde Keimfreiheit erzielt In einigen Fällen i t Milchrückgang ein

getreten Eine alleinige Lokalbehandlung dieser Art scheint also unzureichender wirksam zu sein als eine Allgemeinbehandlung **Nusser** erzielte bei 15tägiger Behandlungsdauer und täglichen Dosen von 0 02 g Prontosil solubile intravenös injiziert und 0,075 g Prontalbin pro Kilogramm Körpergewicht, zum Teil auch noch höheren Dosen, oral verabreicht bei chronischem Galt keine entscheidenden Erfolge in der Weise, daß völlige und dauernde Streptokokkenfreiheit der Euter erzielt wurde **Luckes** beschrieb bei zweimaliger i v Infusion von 200 ccm 5%iger Prontosillösung einige Erfolge bei schweren fieberhaften Mastitiden des Rindes **Blackert** läßt auf Grund seiner Untersuchungen die Wirkung des Prontosil bei durch Streptokokken verursachten Mastitiden offen bisweilen sah er in solchen Fällen die mit hohem Fieber und wesentlichen Storungen des Allgemeinbefindens einhergingen eine Besserung und einen Temperaturabfall bei Mastitiden, die durch Bact Coli oder Bact pyogenes hervorgerufen wurden sah er keine Wirkung Bei einer akuten Mastitis der Schweine jedoch war die Behandlung erfolgreich **Fritschi** behandelte den gelben Galt bei 50 Kuhen mit S Th (Cibazol) Am 1 Tag gab er 15 Tabletten à 2 g per os dazu 10 ccm der 10% Lösung des Na Salzes i v oder i m, am 2 Tag 2×15 Tabletten am 3—6 Tag 2×10 Tabletten am 7—10 Tag 2×7—8 Tabletten 4—5mal täglich wurde ausgemolken Es wurden 88% Heilungen erzielt Am besten sprachen frisch infizierte Fälle an Diejenigen Falle bei denen bereits Indurationen im Parenchym bestanden heilten nicht aus

Andres konnte beim gelben Galt mit S Th keine Heilung erzielen

Eine ausgezeichnete Wirkung haben die Sulfonamide nach **Götze** (briefliche Mitteilung) bei allen Kalberkrankheiten außer der Pyogenesbazillose Lebensrettend wirkte bei Streptokokken Pneumokokkeninfektionen Sepsis und be onders Coliruhr aber auch bei Paratyphus und Nabelentzundungen die per os Verabreichung der Sulfonamide (Prontosil rubrum Prontosil solubile Prontalbin) 3—4mal täglich je 2 g mit der Milch während einiger Tage

Bei Hunden hat das Prontosil nach **Ullrich** (Prag) Wirkung gezeigt

1 bei fieberhaften Erkrankungen der oberen Luftwege mit Ausnahme der Staupe
2 bei fieberhaften Erkrankungen des Magen Darmkanals
3 bei Wundinfektionen Bißwunden
4 bei fieberlosen und fieberhaften Bakteriurien
5 bei fieberhaften Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane

Nach **Ullrich** hat sich die folgende Dosierung bewahrt

5%ige Prontosil Losung

Zwerghunde je nach Alter	0 75—1 5 ccm
Hunde von Foxterriergroße	2—3 ccm
Hunde von Vorstehhundgroße	4—5 ccm
große Hunde	6—8 ccm

Die Injektion erfolgte in der Regel 2mal täglich intramuskulär in den Oberschenkel unter Wechsel der Gliedmaßen.

Prontalbin-Tabletten.

Verabreicht wurden ½—2 Tabletten 2—3mal täglich.

Ullrich verfügt über eine Erfahrung an weit über 100 behandelten Fällen. Selbst bei aussichtslosen Fällen von schwerer Wundinfektion mit Störung des Allgemeinbefindens, z. B. 41,4° Fieber, 200 Pulsen pro Minute, ging die Temperatur innerhalb 48 Stunden nach der Prontosilbehandlung zur Norm zurück. Auch bei hochfieberhaften Anginen von Katzen bewährte sich nach den Erfahrungen von Ullrich das Prontosil. Auch Whicher und Smith sahen bei Hunden und Katzen Erfolge mit Prontosil bei Metritis, Enteritis und anderen Infektionen. Haselden verwendete es erfolgreich bei Hunden mit Euterabszeß, Pyelonephritis und Metritis. Ähnliche Berichte über die Wirkung des Prontosil bei Hunden liegen von de Millas u. a. vor.

Die bei Jungfuchsen als „Dickkopf" bezeichnete Streptokokkeninfektion, die von Verletzungen des Zahnfleisches ausgeht, ließ sich nach Baumer durch intramuskuläre Injektionen von 3—4 ccm einer 5%igen Prontosil-Lösung im Abstand von 6—8 Stunden in 1—2 Tagen heilen. Nach den Erfahrungen von Schoop kommen Todesfälle bei dieser Behandlung kaum noch vor. Die Gesundung geht erstaunlich schnell vor sich. Rezidive jedoch kann man mit Sicherheit nur durch eine mehrtägige Behandlung vermeiden.

Die von Dochez und Slanetz erfolgte Mitteilung über die Wirkung von Sulfonamiden bei Staupe ist nicht bestätigt worden. Jedoch zeigten Prontosil und Sulfanilamid auf die bei Staupe auftretenden Sekundärinfektionen einen günstigen Einfluß. Die von Marcus und Necheles u. a. bei staupekranken Hunden erzielten guten Erfolge mit peroraler Darreichung von Prontalbin oder intramuskulären Injektionen von Prontosil solubile (1 ccm/kg) sind wahrscheinlich auf diese Weise zu erklären.

Da man beim Menschen mit Prontosil und anderen Sulfonamiden auch bei Bang-Infektionen und Maltafieber Heilerfolge sah, sind diese Substanzen gelegentlich auch schon in der Veterinärmedizin angewendet worden, doch fehlen hier noch mehr als bei anderen Infektionen ausgedehnte systematische Untersuchungen mit großen Dosen, um endgültige Schlüsse für die Prophylaxe und Therapie ziehen zu können.

Rinder vertragen nach den bisher vorliegenden Erfahrungen erhebliche Sulfonamiddosen, insbesondere bei kombinierter intravenöser, subkutaner und peroraler Behandlung. Nach Götze können auf 1 kg Körpergewicht 0,02—0,025 g Prontosil subkutan und gleichzeitig etwa 0,1 g *Prontalbin per os täglich ohne Störungen der Ge-*

sundheit gegeben werden. Auf Grund unserer experimentell erzielten Erfahrungen dürften mit den *bisher geprüften Sulfonamiden* bei Bang-Infektionen der Großtiere die zu erwartenden Erfolge jedoch geringer sein als beispielsweise die bei Streptokokkeninfektionen erreichten. Auf die im Experiment von verschiedenen Autoren erzielten Ergebnisse ist bereits hingewiesen worden (vgl. S. 180). Montgomerie erzielte anscheinend mit Tagesdosen von 10 g bei einer Bruzella-infizierten Ziege einen Behandlungserfolg. Hansen sah bei Rindern *durch 3—6 Prontosilbehandlungen keinen hemmenden Einfluß auf* den Verlauf der Bruzellose; injiziert wurden täglich 120—200 ccm Prontosil solubile subkutan; auch 9 g P. A. täglich per os 6 Tage lang führte zu keiner Heilung. Vielleicht bieten prophylaktische Maßnahmen mehr Aussicht auf Erfolg; bei einigen Fällen scheint Prontosil rubrum in Dosen von 10—20 g täglich dem Trinkwasser zugegeben das Verkalben bei gefährdeten Kühen verhindert zu haben, wenn es einige Wochen vor der Geburt gegeben wurde.

Götze faßt seine bisherigen Erfahrungen wie folgt zusammen: Die Versuche beweisen einwandfrei, daß eine Behandlung der Bruzellose des Rindes mit kleinen und einzelnen Dosen von Prontosil *und Prontalbin völlig aussichtslos ist. Selbst die Ergebnisse der in* den geschilderten Versuchen durchgeführten fortlaufenden und hochdosierten Behandlung lassen kaum Hoffnungen auf Heilerfolge zu. Immerhin bleibt nach dem Verhalten einiger Versuchstiere im Heilversuch sowohl als auch im Umrahmungsversuch die Frage offen, ob nicht doch mit noch höheren täglichen Einzeldosen der Sulfanilamidpräparate die natürlich vorhandene Heiltendenz infizierter, nicht mehr gravider Tiere erfolgreich gefördert und unterstützt werden kann.

Nach den Versuchen dürften für weitere wissenschaftlich-experimentelle Prüfungen am Großtier in dieser Richtung insbesondere das oral zu verabreichende Prontalbin oder das injizierbare Tibatin in Frage kommen.

Bei dem durch die Rickettsia ruminantium bedingten Herzwasserfieber der Schafe, das für den Schafzüchter in Afrika von großer Bedeutung ist, da es oft große Verluste verursacht, erzielte Neitz durch *Injektionen von Uliron*natrium eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität. Die zur Injektion verwendeten Lösungen stellte Neitz in der Weise her, daß er 1 g Uliron mit 2,86 ccm Normalnatronlauge in Wasser ad 20 ccm löste. Bei der Keratokonjunktivitis der Schafe, die in Südwestafrika bis zum völligen Verlust der Augen führt, verwendete Mitscherlich eine Salbe, die 1% Rivanol und 2% Uliron enthielt. Wenn die Behandlung täglich erfolgte, trat rasche Heilung ein.

Enigk und Raynet haben die sog. Pferdesterbe, eine Virusinfektionskrankheit der Pferde in Südwestafrika, in wiederholten Fällen

durch intramuskuläre Injektionen von Prontosillösung in hoher Dosierung zur Heilung gebracht

Gegen die bei Tieren in China weitverbreitete Paragonimiasis (Lungenegelkrankheit), die gelegentlich auch beim Menschen auftritt, verwendeten Yokogawa und Ro mit gutem Erfolg Prontosil solubile Bei drei experimentell infizierten Hunden gaben sie neben Emetin Prontosil Lösung intramuskulär, und zwar bei einem 17,7 kg schweren Hund 37,4 ccm der 2,5%igen Lösung und 0,145 g Emetin resp 28 ccm Prontosil und 0,13 g Emetin bei einem 19 kg schweren Tier Im Verlauf der Behandlung nahmen die sonst ovalen Eier eine runde Form an die Schalen wurden dünn und unregelmäßig und verschwanden schließlich aus dem Sputum Die Würmer in den Zysten degenerierten und starben ab Es trat Verkalkung resp Vernarbung der Herde ein Hunde, die allein mit Emetin behandelt wurden, zeigten keine Abnahme der Eier im Sputum Beim Menschen wurden mit Erfolg 60—165 ccm der Prontosil Lösung intramuskulär und von dem 4%igen Emetinchlorid insgesamt 12—23,5 ccm i v innerhalb von 7—17 Tagen gegeben Bei experimentellen Rotlaufinfektionen zeigten die zahlreichen bisher von uns geprüften Sulfonamide keine bemerkenswerte Wirkung Rösler beobachtete bei Mäusen, die mit Schweinerotlaufbakterien infiziert worden waren mit S P und S Th *geringe Erfolge, meistens nicht mehr als eine Verlängerung der Inkubationszeit* Ein endgültiges Urteil über die Heilwirkung des Sulfathiazol beim Rotlauf der Schweine läßt diese Veröffentlichung aber nicht zu, weil nur einige wenige Schweine in den praktischen Versuch eingeschaltet worden sind Das letzte Wort in dieser Frage wird die tierärztliche Praxis sprechen müssen Versuche mit Sulfathiazol zur Heilung des Schweinerotlaufs sind im Gange

Die Sulfonamide sollen sich sehr gut bei Jungschweinen zur Bekämpfung von Paratyphusinfektionen, Pneumoenteritis und Mammitis bewährt haben (Marrenac Darrou)

Über Behandlungserfolge bei Hühnercholera mit Sulfapyridin berichtete Shanks

Gute Aussichten auf praktische Erfolge dürfte in der Veterinärmedizin die Behandlung des Pararauschbrands mit Marfanil bieten Über die experimentellen Grundlagen dieser Behandlung ist in Kapitel IX des experimentellen Teiles ausführlich berichtet worden Da Pararauschbrandinfektionen auch im Anschluß an Geburten Kastrationen usw auftreten dürfte bisweilen auch eine lokale Behandlung neben der *peroralen Marfanildarreichung und Serumbehandlung* in Frage kommen indem man die zugänglichen Wunden mit Marfanil Prontalbin Puder 1+9 dick bestreut und in den Uterus das Marfanil Prontalbin Puder in geeigneter Form einführt

Die lokale Wundbehandlung mit Marfanil Prontalbin Puder die sich auf Grund *bereits* in der Humanmedizin vorliegender Berichte

sehr gut bei den verschiedensten Wundinfektionen bewährt hat, dürfte auch in der Veterinärmedizin noch ein weitgehendes Interesse erlangen, zumal es gleichzeitig gegenüber vielen Wundinfektionserregern wie Streptokokken Staphylokokken und anaeroben Keimen eine Wirkung entfaltet

In der Veterinärmedizin hat die *Retentio secundinarum* beim Rind eine große volkswirtschaftliche Bedeutung im großdeutschen Reichsgebiet rechnet man nach Götze mit 500000 Fällen im Jahr Um Infektionen und ihre Folgeerscheinungen — Milch Fleischverlust Siechtum und Tod — zu vermeiden, hat Götze das folgende Verfahren erfolgreich angewendet Nach der vollständigen oder auch unvollständigen Abnahme der Nachgeburt werden 100 g Marfanil Prontalbin Puder mit etwa 250 ccm abgekochtem Wasser tüchtig aufgeschüttelt als kleine Infusion in die Tiefe der Gebärmutter eingeschwemmt — „Das klinische Bild kommt auf Grund der bisherigen Erfahrungen nach der Abnahme insbesondere nach der Frühabnahme der Nachgeburt und *sofortigen Behandlung mit Marfanil Prontalbin* dem Hauptziel der Therapie ein möglichst normales Puerperium zu erreichen sehr nahe Futteraufnahme Allgemeinbefinden Körpertemperatur, Kreislauf erleiden nur geringgradige Störungen Das Keimwachstum in der Gebärmutter wird zwar nicht vollkommen aufgehoben aber doch erheblich eingeschränkt und in seinen Auswirkungen begrenzt. Dem ärztlich Denkenden wird die Tatsache ohne weiteres verständlich sein daß die besten Erfolge mit der *Frühabnahme* der Nachgeburt und der im gewissen Sinne vorbeugenden *Frühbehandlung* mit Marfanil Prontalbin erzielt werden Ein Mittel welches mit *den Anfängen einer Besiedlung* fertig wird braucht noch lange nicht in der Lage zu sein die *voll ausgeprägte Infektion zu heilen* Am allerwenigsten wird das der Fall sein können wenn die Behandlung erst einsetzt nachdem durch örtliche oder allgemeine Intoxikation oder Infektion bereits *anatomische* Gewebs und Organveränderungen eingetreten sind

Auch Kergel bestätigte die guten Erfahrungen der M P Anwendung bei Retentio secundinarum des Rindes Die Prozentzahl der Heilungen nach der von Götze angegebenen Methode betrug nach den Erfahrungen von Kergel 75 v H

In der Humanmedizin hat man auf große Wunden bis zu 25 g dieses Pulvergemisches aufgestreut und gute Heilerfolge erzielt ohne schädliche Nebenwirkungen zu sehen Bei frischen Wunden wurde das Pulver weitgehend resorbiert mit dem Verschwinden der Infektion und dem Auftreten frischer Granulationen wird die Resorption geringer so daß auf diese Weise von selbst eine gewisse Regulierung der Dosierung eintritt und allmählich die Dosis beim Verbandwechsel mehr und mehr herabgesetzt werden kann

Mitteilungen über die lokale Wundbehandlung mit Sulfonamidpräparaten in der Tierheilkunde liegen von Vohringer vor Er behandelte damit die Pferde mit Operationswunden, nach Embryotomie, Kuhe mit Scheidenriß, Hornbruch usw Er bestreute das gesamte Wundgebiet mit MP Puder, besonders gut bewahrte sich diese Behandlung nach Embryotomien und im Anschluß an Schwergeburten, er brachte 1—2 Hande voll MP Puder in den Uterus und die Scheide ein Bei Operationswunden wurde MP Puder schon vor Anlegen der Nahte aufgestreut, nach dem Knupfen der Nahte nochmals Die Wiederholung der Lokalbehandlung erfolgte im allgemeinen nach 2 Tagen Bei Hunden bewahrte sich MP Puder zur Behandlung aller Biß Riß und Quetschwunden

Bei der eitrigen Sehnenscheidenentzundung beim Pferd erzielte Bolz durch Incision und Einbringung von Martanil Prontalbin in die Wundhohlen in 17 Fallen Heilung innerhalb von 7 Wochen

Bei den experimentellen Drusestreptokokkeninfektionen ubertrifft das Tibatin die Wirkung der Sulfonamide erheblich, wenn auch nicht ganz im selben Ausmaß wie bei den Infektionen mit β hamolytischen Streptokokken Gruppe A Es ist also sehr wohl vorstellbar, daß man mit den neuen Praparaten die bisher erzielten praktischen Ergebnisse noch weit ubertreffen kann, indem man diese hochwirksamen Substanzen in solchen Fallen, in denen die bisherige Therapie nicht zum Ziel fuhrte in der erprobten Dosierung des Prontosil zusätzlich zu den per os Gaben von Prontosil oder Prontalbin verabreicht Vor allem aber wird es notwendig sein, auch mit den bereits der Veterinarpraxis zuganglichen Substanzen noch weitere systematische Erfahrungen zu sammeln uber die bei einzelnen Krankheiten anzuwendenden optimalen Dosierungen Verglichen mit den Dosen die von den Sulfonamiden in der Humanpraxis mit Erfolg angewendet werden sind in der Veterinärmedizin entsprechend hohe Dosen bisher nur selten zur Anwendung gekommen

Literatur

Andres Schweiz Arch f Tierheilkunde 1944 41
Bäumer Der dtsch Pelztierzuchter 1941 H 4 81
Bayer Tierärztl Rdsch 1937 Nr 40
Bolz D T W/T R 1944 61
Brustle Z Vetkde 1936 H 9 S 372
Blackert Verträglichkeit und Behandlungsversuche mit Prontosil bei Rindern Inaug Dissert Hannover 1938
Darrou Les Cahiers de Méd Vét. 1943 Nr 4 5 6
Diernhofer Wien Tierärztl. Wschr 1943 97
Dochez und Slanetz Science (N Y) 50 401 (Febr 1938)
Enigk und Paynet J South African Vet. Med Assoc 10 180 (1939)
Fritschi Schweiz Archiv f Tierheilkunde 85 75 (1943)

Gelbrecht Über die Entstehung der akuten Phlegmone an den Hintergliedmaßen des Pferdes und ihre Behandlung mit Introcid und Prontosil Inaug Dissert. München 1939
Götze Dtsch. tierärztl Wschr 1939 Nr 27 431 Nr 47 697 Nr 49 50 729
— *Untersuchungen Erfahrungen und Gedanken zur Retentio secundinarum des Rindes* Dtsch tierärztl Wschr 50 Nr 1/2 4—8 (1942) D T W 1942 Nr 29 30 314
Hansen Behandlungsversuche mit Prontosil bei der Bangbakterieninfektion *der Rinder Inaug Dissert. Hannover 1939*
— Medlemsbl Danske Dyrlaegeforening 1939 Nr 23 Pef Vet Med Nachr 1940 Heft 3 S 51
Haselden Vet. Rec 1938 Nr 15 439
Harms *Dtsch tierärztl Wschr 1937 510*
Hillerbrand Münch tierärztl Wschr 1936 267 1937 151
Jakob Z. Vetkde 1941 Nr 9 315
Kantscheff T R 1941 Nr 35 418 Nr 36 427
Kergel B u M T W und W T W *H 13 14 (1944)*
Köhn Inaugural Dissertation Hannover 1944
Kurzenhäuser Dissertation München 1939
Labelle Vet. Med 1938 Nr 11 488
Luckes Vet. med Nachr 1938 H 45
Marcus und Necheles Proc exp Biol Med 38 385 (1938)
Marrenac Bull. Mensuel de la Soc Vet de France Nr 1 15 (1942)
Mitscherlich Berl u Münch tierärztl Wschr 1941 Nr 34 408
Montgomerie Vet. Rec Bd 50 380 (1938)
de Millas Landarzt 1927 Nr 32 437
Neitz Berl u. Münch tierärztl Wschr 1939 Nr 9 134
Niemand Zschr f Vet. Kunde Bd 55 29 (1943)
Niemand Zschr f Vet. Kunde 55 29 (1943) und B u M T W 1942 65
Nusser Behandlungsversuche mit Prontosil bei gelbem Galt. Inaug Dissert Hannover 1938
Posler D T W/T R Nr 17/18 169 (1943)
Schermer B u M T W u W T W Nr 13/14 S 101 (1944)
Schlaak D T W/T R 1943 144
Schoop D T W/T P 1943 169
Schopper Vet. med Nachr Behringwerke 1940 Heft 3/48
Seelemann D T W 1943 Nr 5/6 41
Seelemann und Flint Zentralblatt f Bakt. Orig 149 129 (194) und 149 230 (194_)
Shanks Vet. Rec 53 85 (1941)
Steck Schweiz Arch f Tierheilkunde 80 379 (1938) 81 500 (1939) 82 349 (1940)
Stolz D T W/T P 1943 205
Tapken Infusionsversuche mit Streptozon und Weidnerit an gesunden und kranken Eutervierteln Inaug Dissert. Hannover 1936
Ullrich (Prag) Tierärztl Rd ch. 1938 6 0
Vöhringer B u. M T W 1942 68 B M T W 1943 Nr 15/16 109
Völker D T W 1942 Nr 29/30 313
Whicher und Smith Vet Rec 1937 Nr 15 452
Welsch Vet med Nachr Behringwerke 1938, H 6
Yokogawa und Po Trop Dis Bull 37 47 (1941) 38 47 (1941)

Chemotherapie bakterieller Infektionen
Klinische Erfahrungen

Von Prof Dr Carl Hegler †

I Einleitung

Lange Jahre hindurch hatte der Kliniker in der Beurteilung neuer chemotherapeutischer Mittel einen mehr oder weniger skeptischen Standpunkt eingenommen von den zahllosen immer wieder angepriesenen Praparaten blieb bei sorgfaltiger Prufung nur wenig an Dauererfolgen ubrig

Die Mittel gegen Protozoen und Viruskrankheiten, wie Atebrin Plasmochin, Yatren, Rivanol, Fuadin, Salvarsan u a m bleiben hier außerhalb des Rahmens der Betrachtung

Einen gewissen Platz hat sich die *Gold*behandlung in der Therapie bei manchen Infektionen, speziell schleichenden Infekten, chronischer Arthritis, etwa in Form des Aurodetoxins, erworben Frommelt und Scholz haben 1939 ihre großen Erfahrungen aus dem Krankenhause Westend Charlottenburg mit der klinischen Goldbehandlung *schwerer Infekte mitgeteilt Auch sie heben hervor, daß das Mittel* (*Aurodetoxin*) besonders wirksam gegen die Erreger schleichender Infekte sei

1940 erschien ein Sammelbericht von Fleischmann uber die Grundlagen der modernen Goldtherapie Es werden danach, abgesehen von der Tuberkulose vor allem der primare und sekundare chronische Gelenkrheumatismus, weiterhin aber auch andere schleichende Infekte oftmals sehr gunstig beeinflußt, besonders solche chronisch entzundlichen Prozesse, die mit der Bildung eines Granulationsgewebes einhergehen Fleischmann macht aber mit Recht aufmerksam auf die Schwierigkeit der Dosierung und die oftmals sehr unangenehmen Nebenwirkungen des Mittels auf Haut, Stoffwechsel, Leber und Blut

Vom *Trypaflavin* (intravenös 5—10 ccm einer 0,5 oder 2%igen Losung) wurden gunstige Erfolge hauptsächlich bei Enzephalitis, Meningitis und verschiedenen Sepsisformen berichtet Auch bei Bang Infektion, Arthritis und Pyelitis war es gelegentlich wirksam, eine

chlagende regelmäßige Einwirkung auf bakterielle Infektionen kann ihm aber nicht zugeschrieben werden

Die vor einigen Jahren besonders warm empfohlene Behandlung der Anginen mit *Wismut*injektionen hat sich uns als vollkommen unwirksam erwiesen im Gegensatz zu den guten Resultaten, welche **Buhre** bei rund 30 Fällen mit dem Präparat ‚Lecibis' hatte

Von *Chinin* als besonderem Pneumokokkenmittel ist man, jedenfalls in der Form des Optochins, fast ganz abgekommen ich möchte das letztere, obwohl v Domarus es kürzlich wieder empfahl nicht mehr verwenden

Über die Wirksamkeit von Chinin Kalzium und Solvochin Kalzium bei der beginnenden Pneumonie sind die Ansichten geteilt Trotz der warmen Empfehlung durch Nissen 1935 und 1939 durch Kalk und Frobenius wird die Letalität der Bronchopneumonie und Lobarpneumonie zwar beträchtlich herabgesetzt aber doch nicht mit der wünschenswerten Sicherheit Kalk und Frobenius hatten bei sehr frühzeitiger Anwendung von Chinin plus Kalzium bei 81 Lobarpneumonien eine Letalität von 16% das Krankengut von Nissen war ein besonders ausgesuchtes nämlich Soldaten im kräftigsten Alter die spätestens beim ersten Schüttelfrost ja schon bei Verdacht auf Pneumonie Solvochin Kalzium eingespritzt erhielten!

Das von Hilgermann vor mehreren Jahren zur Behandlung von Strepto und Pneumokokkeninfektion empfohlene Taurolin eine Lösung gallensaurer Salze mit etwa 4% Schwefel und einem arteigenen Eiweiß ist, wie Heubner hervorhebt kein eigentliches, Chemotherapeutikum Es hat sich auch trotz der kürzlich wieder erfolgten Empfehlung durch Stöckel sowie v Schubert und Zeller Berlin weder in der Geburtshilfe noch in der Klinik der Infektionkrankheiten eingebürgert Vor kurzem hat Hilgermann nochmals auf die Wirksamkeit seines Taurolins hingewiesen Es soll bei jeder Art von Streptokokkeninfektion wirksam ein auch bei Endocarditis lenta (2 Fälle von Haedicke) sowie bei Erysipel in dessen Bekämpfung es von Heck „zu den besten Mitteln gezählt werde Eine Taurolinprophylaxe nach geburtshilflichen Eingriffen empfahl Auerwald

Die Einführung des *Prontosil* und seiner Derivate hat eine neue Ära der Chemotherapie eingeleitet Nunmehr besitzen wir endlich eine Reihe von Substanzen mit deren Hilfe die Bekämpfung bakterieller Infektionen aussichtsreich geworden ist Schon ist die Zahl die er Mittel auf über 3000 angestiegen, das Schrifttum hierüber kaum mehr zu überblicken Im folgenden kann selbstverständlich nicht jede Einzelarbeit berücksichtigt werden In vielen Fragen muß ich auf die zusammenfassende Darstellung von Long und Bliss, auf den Merckschen Jahresbericht über 1938 und 1939 auf die letzten Veröffent

lichungen von Domagk (1939—43), von Kolmer, Bickel, sowie bezüglich des Sulfapyridins auf das Übersichtsreferat von Wurm verweisen

Es hat sich, entsprechend der tierexperimentellen Begründung auch in der Klinik gezeigt, daß bestimmte Substanzen eine besondere Wirkung auf bestimmte Erreger ausüben, wie z B das Prontosil, Tibatin und Sulfanilamid (P A) vor allem auf Streptokokken, das Uliron und Neo Uliron auf Staphylokokken und Gonokokken, ebenso auch das Albucid auf Gonokokken, das Sulfapyridin (S P) und das Sulfathiazol (S Th) vor allem auf Pneumokokken und Meningokokken, wie auch auf Gonokkoken

Von den Sulfonamidderivaten stehen jetzt fur eine wirksame Chemotherapie die folgenden zur Verfugung (s auch die vorstehenden Übersichtstabellen S 190—199)

Prontosil in Tabletten zu 0,5 g, 3mal 2 bis 5mal 2 Tabellen taglich

Prontosil solubile als 5%ige Losung in Ampullen zu 5 ccm zur intramuskularen Injektion, taglich 10—20 ccm, nach manchen Mitteilungen auch in viel hoherer Dosis

Prontalbin das Sulfanilamide der Amerikaner „1162 F", Tabletten zu 0,5 g Dosierung etwa wie bei Prontosil, doch ergeben sich leichter Nebenerscheinungen (abgek P A)

Marfanil (Mesudin) als Zusatz zu Wundpulver eventuell als Mischung (1 9) mit Prontalbin zusammen oder als Tabletten āā 0,25

Marfanil B (Kl 2209, DN 77), schwer lösliches Salz der Marfanilreihe Gewährleistet als weitere Komponente des MP Puders erhohte Anaerobierwirksamkeit und verbesserte Depot Wirkung

Uliron, Tabletten zu 0,5 g, im allgemeinen 3mal taglich 2 Tabellen 4—5 Tage lang Fur äußerliche Anwendung eine 5%ige Uliron salbe als Stada Produkt in den Apotheken erhaltlich

Neo Uliron, 3mal taglich 2 Tabletten zu 0,5 g, 4—5 Tage lang

Albucid, 3mal taglich 2 Tabletten zu 0,5 g, Ampullen mit 5 und 10 ccm einer 30%igen Albucidlosung fur i v Injektion

Globucid Tabletten zu 0,5 g, taglich 6—8 g vom 3 Tag an 6 g bis zur Entfieberung Bei Gonorrhoe 1 Tag 6 g, 2 u 3 Tag je 4,5 g Ampullen zu 10 ccm 20%iger Losung fur i v Injektionen

Sulfapyridin (M & B 693 Dagenan, Eubasin, Sulfapyridin Bayer und Homburg, Orsulon) in Tabletten zu 0,5 g, taglich 3—5mal 2 Tabletten, zur i m resp i v Injektion Ampullen zu 3,3 ccm = 1 g Eubasinum solubile (abgek S P)

Sulfathiazol (Cibazol, „Ciba 3714 „Eleudron) Tabletten zu 0 5 g in ahnlicher Dosierung wie S P nur für *i m* Injektion Ampullen zu 5 ccm des Na Salzes (abgek S Th)

Sulfapyrimidin (Pyrimal Debenal Sulfadiazin) Tabletten zu 0,5 g Dosierung wie bei Sulfathiazol

Tibatin, Ampullen zu 5 ccm der 20 resp 40%igen Lösung (1—2 g) 3—6 mal täglich 1 Ampulle i v, i m oder subk

Sulfaguanidin — Tabletten zu 0,5 g, Tagesdosis für Erwachsene und Kinder 0,1—0,2 g bis zur Normalisierung der Stühle (bazilläre Ruhr)

Gombardol (der Firma C F Boehringer u S, Mannheim) wird als reines Sulfanilsäureamid bezeichnet und ähnlich wie Prontalbin verwendet

Ultraseptyl, ein p Amino benzol sulfo 2amino 4methylthiazol (Sanabo Wien)

Von der Firma *Geigy* (Schweiz) wird als neue Verbindung der S A Reihe das **„Irgamid** das N[1] Dimethylacroylderivat des Sulfanilamids, herausgebracht seine Eigenschaften wie auch seine Wirkung am Krankenbett sind denen des S P sehr ähnlich Es soll besonders gut verträglich sein Tagesdosis anfänglich 8 später 4½ g Markoff (Chur) hat bei klinischer Erprobung gute Erfolge gesehen Das neueste Präparat der Firma Geigy das **Irgafen** ist das N[1] 3 4 Dimethylbenzoylderivat des Sulfanilamids Es zeichnet sich durch rasche Resorption sehr hohen lang andauernden Blutspiegel und nach der klinischen Prüfung durch Gsell durch große Wirksamkeit auf Pneumokokken und Kolinfektionen bei geringer Dosierung aus

Von der Firma von Heyden wird eine Sulfonamidverbindung von Harnstoffcharakter, ein N Sulfanilylcarbamid als **Euvernil** hauptsächlich für die urologische Praxis herausgebracht Praetorius (Hannover) bezeichnet es zur Behandlung von Harninfektionen verschiedenster Art als das weitaus wirksamste und unschädlichste aller bekannten Sulfonamide Es muß auf leeren Magen möglichst 4—5 mal täglich 2 Tabletten genommen werden Die Dosis soll bei der völligen Unschädlichkeit beliebig zu erhöhen sein

Die klinische Verwendung ist nach zwei Richtungen hin möglich *prophylaktisch* bei Verletzungen vor schweren Operationen und Entbindungen, zur Verhütung von Halsentzündungen vielleicht auch von Tröpfcheninfektionen Grippe u a, *therapeutisch* zur Bekämpfung der eingetretenen Infektion Soll letzteres Ziel erreicht werden so muß die wirksame Substanz selbstverständlich so früh wie möglich nach Eintritt der Infektion d h al o bei den ersten klinischen Symptomen zugeführt werden und zwar sofort in einer genügenden Dosis Notwendig ist zweifellos eine gewisse Höhe der Konzentration des

Mittels im Blut, diese muß durch mehrfach am Tage wiederholte Gaben möglichst einige Tage lang aufrechterhalten werden. Allein es gehen Blutspiegel wie auch Liquorspiegel durchaus nicht in allen Fällen völlig parallel mit Ausmaß und Geschwindigkeit der klinischen Besserung! Spricht eine Infektion auf ein Chemotherapeutikum, das in genügender Dosis einige Tage lang gegeben wurde, nicht an, so ist damit auszusetzen, weil höchstwahrscheinlich doch kein Erfolg zu erreichen ist. Bei manchen Infektionen ist die Wirkung schon so regelmäßig und sicher, daß beinahe ein Schluß ex juvantibus gezogen oder — noch häufiger — aus dem Versagen des spezifischen Mittels eine bestimmte Infektion als unwahrscheinlich angenommen werden kann. Bei der Sulfonamidprophylaxe handelt es sich wie bei der Malariaprophylaxe in Wirklichkeit gar nicht um eine eigentliche Verhütung der Infektion, sondern vielmehr um eine sehr frühzeitig einsetzende Behandlung mit allerdings meist zu kleinen Dosen.

Die einfachste Verordnungsart aller Chemotherapeutika ist die *perorale*. Besonders wenn die Tabletten zerstoßen in Suppen, Milch, Haferschleim oder Fruchtsäften gereicht werden, macht ihre Einnahme auch bei Kindern kaum Schwierigkeiten. Nur selten ist nach meinen Erfahrungen, z. B. wegen dauernden Erbrechens oder bei benommenen Kranken die Zufuhr durch die Schlundsonde oder als Einlauf notwendig.

Um so rasch wie möglich einen hohen Blutspiegel zu erreichen, ist natürlich die *intravenöse* oder *intramuskuläre* Zufuhr vielfach erwünscht. Das ist möglich bei Pront. sol. u. S. Th. (i. m.) sowie bei Albucid S. P. und Tibatin (i. v. und i. m.). Von der *intralumbalen* Einverleibung der Chemotherapeutika ist man jetzt im allgemeinen völlig zurückgekommen. Hierauf wird bei der Meningokokkeninfektion näher eingegangen.

Bei benommenen Kranken oder bei solchen, die jedes gereichte Medikament wieder erbrechen, kann die *rektale* Zufuhr nützlich sein, z. B. zweimal täglich 2—3 g Sulfapyridin in etwa 100 g warmen Wassers oder in Schleim angerührt.

Bei der nicht peroral erfolgenden Zufuhr von Sulfonamiden handelt es sich meist um eine 20%ige Lösung des Na-Salzes der betreffenden Sulfonamidverbindung. Diese Lösungen haben vielfach stark alkalischen Charakter und können daher zu Nekrosen führen.

pH Wert von

Prontosil solubile	6,5
Sulfanilamidomethylthiazol	9,9
Sulfanilamidothiazol	ca. 10
Sulfanilamidopyridin	ca. 11
Sulfanilamidodipyrimidin	9,6

Globucid	7 5
Albucid	7,2
Euvernil	9 5
Tibatin	5,1

Eine intraarterielle Sulfonamidbehandlung der schweren Infektionen der Gliedmaßen haben Demirleau und Guenant in über 70 Fallen mit gutem Erfolg durchgeführt 3 ccm Soludagénan wurden mit 7 ccm physiologischer Kochsalzlösung verdunnt und hiervon 9 ccm für die untere und 6 ccm für die obere Gliedmaße ohne Freilegung in die Arteria femoralis bzw axillaris oder subclavia eingespritzt Es kam niemals zu vasomotorischen oder gangränösen Erscheinungen die Einspritzung schmerzt nicht und kann täglich oder zweitägig wiederholt werden Sie ist angezeigt bei ausgedehnter eitriger Lymphangitis diffusen Phlegmonen infizierten Wunden, offenen Bruchen, sie grenzt die Infektion ab und sichert den Erfolg einer angeschlossenen chirurgischen Behandlung

Auch *intrapleural* kann z B Sulfapyridin in Form von Eubasinum solub direkt eingebracht werden (jeden 2 Tag 3 ccm) Neuerdings hat Grunke (Breslau) besonders günstige Erfolge mit intrapleuraler Globucidbehandlung bei Empyem berichtet Bei Gelenkvereiterung durch Pneumo , Gono oder Meningokokken kann *intraartikulare* Injektion von Nutzen sein z B 20 ccm einer 0 8%igen Losung von Prontalbin, wie dies Lemièrre in einem Fall von eitriger Entzundung des linken Kniegelenks nach epidemischer Meningitis mit Erfolg anwandte

Die *ortliche* Anwendung von Prontosil auf infizierte Wunden, Furunkel Verbrennungen Schweißdrusenabszesse kann durch Aufpinseln einer 2%igen Prontosillosung (Prontosil rubrum 2 0 Azeton 37 0, Alkohol 60 0 und Glyzerin 1,0) erfolgen, bei Furunkeln in Ohr oder Nase eine 5%ige Prontosilsalbe mit Erfolg angewandt werden Auch ein Wundpuder (Prontosil rubrum 2 0 oder S P 2 0 Milchzucker ad 10 0) kann bei infizierten Wunden zweckmaßig sein Jager Bosse sowie Schirpu a loben die lokale Anwendung des Prontosil in der Praxis außerordentlich Bosse Bosse Jäger haben erst kurzlich ihre ausgedehnten Erfahrungen uber die örtliche Sulfonamidtherapie an 1200 ambulanten und 4000 klinischen Fallen in einer Monographie zusammengefaßt Ganz zweifellos wird die örtliche Sulfonamidbehandlung noch viel zu wenig angewandt Dieses Buch gibt die beste Anleitung hierfur und zwar fur alle Facher der Medizin Nach Domagk empfiehlt sich zur lokalen Behandlung streptokokkeninfizierter Wunden ein mit Uliron C oder Marfanil Prontalbin (1 bis 5%) impragnierter Verbandmull Weiteres uber die Wundbehandlung siehe später Kapitel IV

Mittels im Blut, diese muß durch mehrfach am Tage wiederholte Gaben möglichst einige Tage lang aufrechterhalten werden Allein es gehen Blutspiegel wie auch Liquorspiegel durchaus nicht in allen Fällen völlig parallel mit Ausmaß und Geschwindigkeit der klinischen Besserung! Spricht eine Infektion auf ein Chemotherapeutikum, das in genügender Dosis einige Tage lang gegeben wurde, nicht an, so ist damit auszusetzen, weil höchstwahrscheinlich doch kein Erfolg zu erreichen ist Bei manchen Infektionen ist die Wirkung schon so regelmäßig und sicher, daß beinahe ein Schluß ex juvantibus gezogen oder — noch häufiger — aus dem Versagen des spezifischen Mittels eine bestimmte Infektion als unwahrscheinlich angenommen werden kann Bei der Sulfonamidprophylaxe handelt es sich wie bei der Malariaprophylaxe in Wirklichkeit gar nicht um eine eigentliche Verhütung der Infektion, sondern vielmehr um eine sehr frühzeitig einsetzende Behandlung mit allerdings meist zu kleinen Dosen

Die einfachste Verordnungsart aller Chemotherapeutika ist die *perorale* Besonders wenn die Tabletten zerstoßen in Suppen, Milch, Haferschleim oder Fruchtsäften gereicht werden, macht ihre Einnahme auch bei Kindern kaum Schwierigkeiten Nur selten ist nach meinen Erfahrungen, z B wegen dauernden Erbrechens oder bei benommenen Kranken die Zufuhr durch die Schlundsonde oder als Einlauf notwendig

Um so rasch wie möglich einen hohen Blutspiegel zu erreichen, ist natürlich die *intravenose* oder *intramuskuläre* Zufuhr vielfach erwünscht Das ist möglich bei Pront sol u S Th (i m) sowie bei Albucid, S P und Tibatin (i v und i m) Von der *intralumbalen* Einverleibung der Chemotherapeutika ist man jetzt im allgemeinen völlig zurückgekommen Hierauf wird bei der Meningokokkeninfektion näher eingegangen

Bei benommenen Kranken oder bei solchen, die jedes gereichte Medikament wieder erbrechen, kann die *rektale* Zufuhr nützlich sein, z B zweimal täglich 2—3 g Sulfapyridin in etwa 100 g warmen Wassers oder in Schleim angerührt

Bei der nicht peroral erfolgenden Zufuhr von Sulfonamiden handelt es sich meist um eine 20%ige Lösung des Na Salzes der betreffenden Sulfonamidverbindung Diese Lösungen haben vielfach stark alkalischen Charakter und können daher zu Nekrosen führen

pH Wert von

Prontosil solubile	6 5
Sulfanilamidomethylthiazol	9,9
Sulfanilamidothiazol	ca 10
Sulfanilamidopyridin	ca 11
Sulfanilamidodipyrimidin	9 6

Meningitis, Streptokokkeninfektionen ist dies sowie o selbstverstand lich Auch der Praktiker soll immer daran denken daß möglicher weise doch einmal eine Schädigung z B des Blutes (Methamoglobin, Verdohämochromogen, Agranulozytose, akute hämolytische Anämie) auftreten kann Es muß also eine gewi e Kontrolle des Blutbildes, zum mindesten von Hämoglobin und Leukozytenzahl erfolgen Auch der Urin muß uberwacht werden, wiewohl eine Nieren chadigung nur ganz ausnahmswei e erfolgt Speziell bei S P und S Th ist gelegent lich Hämaturie und Au scheidung von Harnsteinen (die sich zu 6,4% aus S P und zu 64% aus Azetyl S P zusammen etzen) beobachtet worden Diese Steinbildungen sind falls nicht Kalksubstanzen bei gemischt sind, fur Röntgenstrahlen durchlassig Eine gelegentlich be obachtete Photosensibili ierung (Grave), die wahrscheinlich allen S.A Präparaten zukommt muß Veranlassung geben die Patienten vor stärkerer Besonnung und Ultraviolettbestrahlung zu chützen Auf alle Fälle empfiehlt sich auch, während einer S A Kur den Ge brauch sulfathaltiger Abfuhrmittel ebenso die Zufuhr stark chwefel haltiger Speisen wie Eier und Zwiebeln zu unterlassen Eine beson dere Diat ist im übrigen während der S A Behandlung nicht notig, auch andere Arzneimittel — mit Ausnahme salinischer Abfuhrmittel — sowie Schlafmittel (Barbitursäure) können unbedenklich gleich zeitig verabreicht werden

Bluttransfusionen unterstützen die S A Behandlung oft vorzug lich sind aber glücklicherwei e meist nicht notig, Zufuhr von Vi tamin C und B ist manchmal wünschenswert, *eine chirurgische Be handlung darf selbstverständlich niemals unterlassen werden* kann aber in vielen Fällen (Empyem, Mastoiditis) erspart werden

Glucklicherweise sehen wir mit den in Deutschland üblichen Prä paraten und Do ierungen von ernsten Nebenwirkungen nur in einem geringen Prozentsatz hauptsächlich Übelsein und Erbrechen selten Hautausschläge Zyanose oder Fieber Genaueres daruber später Kapitel XVIII

Literatur

Auerwald Zbl Gynäk 1940 1_?5

Bickel La sulfanilamide et ses derivés en therapeutique Lau anne Payot 1940

Bosse Fortschr Ther 1936 540

Bosse Bosse Jäger „Die lokale Sulfonamidtherapie Stuttgart Wiss Verlagsges 1943

Buhre Med Welt 1938 Nr 30

Coolebrook und Kenny Lancet 1936 1?79

Demirleau Guenant Pre se med 1942 580

Domagk Z klin Med. 136 167 (1939) Zbl Bakter Orig 144 Beih 1/5 ?06 (19?9)

Ein allgemeines Schema für die Art und Menge des zu verordnenden Sulfonamids läßt sich begreiflicherweise nicht geben und wechselt nach Alter, Konstitution, Krankheitsfall und anderen Bedingungen Allgemeine Übereinstimmung herrscht darüber, daß jedes Sulfonamid am besten in Form eines Stoßes, also möglichst großer Anfangsdosen zu verabreichen ist Für Kinder rechnet man 1 a 0,1 g Sulfonamid pro kg Körpergewicht Doch kann gerade bei Kindern welche fast alle Sulfonamidverbindungen auffällig gut vertragen, die Dosierung weit höher gehen Die Nebenwirkungen sind bei den neueren Präparaten (Albucid, S P, S Th, Globucid, Pyrimal, Debenal) so selten und so gering, daß keine Bedenken gegen Verabreichung *auch massiver Dosen bestehen Nur soll die Verabreichung nicht in* kleinen Dosen, verzettelt über lange Zeiträume hin, erfolgen

Stenger hat für Kinder folgende Dosierung empfohlen bis zu 1/2 Jahr 2 mal täglich 1/2—1/3 Tablette, bis zu 1 Jahr 3 mal täglich 1/3 Tablette bis zu 2 Jahren 3—4 mal täglich 1/2 Tablette und darüber 3 mal täglich 1 Tablette Eubasinum Man kann aber über diese Dosierung m E ruhig etwas hinausgehen, allerdings möchte ich empfehlen, auch bei Kindern das Eubasinum nicht *länger als 5—6 Tage lang nehmen zu lassen dann lieber aussetzen und* falls nötig, nach einigen Tagen Pause noch einmal einen 2 Stoß zu versuchen

Von vielen Seiten ist *empfohlen* worden, die Chemotherapie, wo dies möglich ist, durch gleichzeitige Verabreichung eines spezifischen *Heilserums* zu unterstützen Zweifellos ergibt eine kombinierte Behandlung, z B der epidemischen Meningitis, der Pneumokokkenpneumonie und auch der Gasbranderkrankung ganz besonders günstige Resultate Für die Praxis hat sich aber als besonderer Vorteil der Chemotherapie gerade die Tatsache herausgestellt, daß auch ohne Zuhilfenahme des teuren nicht immer vorhandenen Serums mit seinen Nebenerscheinungen eine Infektion nur durch chemische Mittel allein erfolgreichst bekämpft werden kann, wie wir dies z B beim Erysipel, bei der Pneumonie und bei der epidemischen Meningitis sehen

Nach wie vor werden diejenigen Infektionskrankheiten, bei welchen die Toxinwirkung im Vordergrund des klinischen Geschehens steht, wie Tetanus und Diphtherie, das eigentliche Gebiet der Serumtherapie bilden während Infektionen mit rascher Vermehrung der *Bakterien ohne größere Gewebszerstörung der Chemotherapie besonders* zugänglich sind Infektionen, bei welchen sowohl Bakterienvermehrung *als auch Toxinbildung vorliegt, werden optimal mit* kombinierter chemischer und spezifischer Serumtherapie beeinflußt

*Über die **Nebenwirkungen** wird in Abschnitt XVIII berichtet*

Es wird mit Recht gefordert, daß *jeder Kranke welcher ein chemotherapeutisches Mittel einnimmt ärztlich überwacht werden soll* Diese Forderung betrifft in erster Linie die leichten Infektionen wie *Gonorrhoe*, bei den schweren akuten Infektionen wie Pneumonie,

Schreus u a) Bei pielswei e erklarte Schreus (Du seldorf) 1935 daß er in den letzten 1½ Jahren überhaupt keinen Fall von thera pieresistentem Erysipel gesehen habe in der Regel sinke schon am nächsten Tag nach Darreichung von 2—6 g Prontosil per os die Temperatur zur Norm ab und das Erysipel komme zum Stillstand Er erblickt im Prontosil geradezu ein Spezifikum gegen das Erysipel Tonndorf (Dresden) hat 1936 über eine lückenlose Serie von 22 prompten Heilerfolgen beim Kopferysipel berichtet Durchschnittlich fiel nach 1—2 Tagen die Temperatur ab, das Exanthem kam zum Stillstand, das Allgemeinbefinden zeigte auffällige Besserung oft direkt Entgiftung Dagegen gehen bereits vorhandene Schwellungen Rötungen und Blasenbildung langsam zurück

Bemerkenswert ist der von ihm mitgeteilte Fall eines 9jährigen Mädchens welches im Anschluß an eine Mittelohraufmeißelung ein Kopferysipel bekam. Unter Prontosil trat sofortige Entfieberung ein nach 11 Tagen zeigte sich ein Parotisabszeß im Anschluß an dessen Inzision trat ein zweites Erysipel auf bei welchem Prontosil abermals rasche Entfieberung erzielte Nach 18 Tagen trat noch einmal von der gleichen Stelle aus ein drittes Erysipel auf welches wiederum mit Prontosil zum Stillstand gebracht wurde Also *dreimalige Kupierung wie im Experiment* das Auftreten der Rezidive erklärt Tonndorf durch das zu frühe Absetzen des Mittels nach 5 Tagen

Später wurden aus der ganzen Welt fast ausschließlich nur gun stige Erfolge mit der Prontosilbehandlung des Erysipels bestätigt

In der Tat ist der Kliniker immer wieder freudig überrascht wenn der Kranke mit Gesichtsrose, aber auch mit Erysipel anderer Korper teile, schon nach 1—2 g Prontosil fieberfrei geworden ist und das Erysipel nicht mehr weiterschreitet Diese Erfahrung ist so regel mäßig und so gleichmäßig festzustellen, daß es wirklich überkritischer Skeptizismus wäre, diesen Erfolg nicht anzuerkennen Man soll sich allerdings auch stets der Tatsache erinnern daß insbesondere das Gesichtserysipel die charmante Eigenschaft hat in etwa 70% aller Fälle spontan ohne jede Behandlung am 4 oder 5 Tag Fieberabfall und Stillstand aufzuweisen In vielen Statistiken ist aber überzeugend nachgewiesen daß unter Prontosil beides Fieberabfall und Still stehen der Rose durchschnittlich früher und sicherer zu erreichen ist als bei anderer Behandlung Um nur einige Beispiele zu nennen

Buchheim und Drechsler (Königsberg) welche sämtliche Wundrosen aller Körperabschnitte mit Prontosil behandelten (2mal täglich 5 ccm intra muskulär 3mal täglich 2 Tabletten peroral bis zur Entfieberung) sahen dabei die Letalität von 11,2 auf 3,2% absinken Die Entfieberung erfolgte bei 52% der Behandelten innerhalb 24 Stunden bei 26 weiteren nach 48 Stunden, während von den nicht mit Prontosil Behandelten nur 24% nach 24 Stunden und weitere 14% nach 48 Stunden entfieberten Auch die Behandlungsdauer wurde dadurch abgekurzt Von den Prontosilbehandelten konnten 7% innerhalb der ersten 10 Tage bis zum 15 Tag insgesamt 9.% geheilt entlassen werden. Komplikationen blieben allerdings meist unbeeinflußt

Domagk Klin Fortbildung (Neue Deutsche Klinik) 7 Ergänzungsband 1941. Gynäkologentagung 1941 Wien (Arch. f Gyn Kongreßband 173) Chirurgentagung 1943 Dresden.
v Domarus Dtsch. med. Wschr 1940 197
Fischer A. Schweiz med. Wschr 1940 Nr 28
Fleischmann Weichardts Erg Hyg 23 125—193 (1940)
Frommelt und Scholz Dtsch. med. Wschr 1939 I 748
Gaisford Evans und Whitelaw Lancet 1939 II 69
Grave Med. Klin. 1939 1078.
Grunke W Ther d. Gegenw 1941 393
Grunke Med. Klin. 1943 678
Gsell Schweiz med. Wschr 1943 692
Heck Zbl Chir 1937 2384
Haedicke Med Klin. 1938 II 133
Heubner W *Dtsch. med Wschr 1940 308*
Hilgermann Dtsch. med. Wschr 1940 307 Med. Klin 1941 167
Kalk und Frobenius Dtsch. med. Wschr 1939 321 1940 113
Kimmig J Weichardts Erg Hyg 24 396 (1941)
Koch Dtsch. med. Wschr 1941 II 986
Kolmer Arch. int. Med. 65 671 (1940)
Lemierre Bull. Soc Hop Paris III 56 211 (1940)
Long und Bliss Clinical use of sulfanilamide and sulfapyridine and allied Compound 319 Seiten. New York. 1939 (Literatur!)
Long Bliss und Feinstone J amer med. Ass 112 115 (1939)
Markoff Schweiz med Wschr 1941 Nr 31
Mercks Jahresbericht fur 1938 S. 93—118 (1939) (Literatur!)
Nissen Dtsch. med. Wschr 1935 I 295
Praetorius Zschr f Urologie 37 149 1942
Schirp Landarzt 1939 5
v Schubert Dtsch med. Wschr 1940 306
Stöckel Dtsch med. Wschr 1940 286
Wurm Dtsch. med. Wschr 1940 Nr 2 ? u 4
Zeller Dtsch. med. Wschr 1940 307

II Infektionen durch Streptokokken

Eines der frühzeitigsten Anwendungsgebiete der Sulfonamidpräparate waren die durch Streptokokken ausgelösten Erkrankungen wie Erysipel Puerperalsepsis Otitis und Meningitis Von all diesen Streptokokkenerkrankungen hat sich zuerst und vor allem das Erysipel für Prontosil Behandlung als sehr zugänglich erwiesen

A Erysipel

Schon bald nach Einführung des Prontosil erschienen seit Anfang 1935 eine Reihe von Arbeiten, die uber hervorragende Wirkung de Prontosil gegen Erysipel berichteten (Klee und Römer, Gmelin

Phlegmonen und Abszedierungen zurückging Die Letalität sank von 6,5 auf 2%, der Eintritt völliger Fieberfreih it wurde von o 6 auf 3,2 Tage verringert der durch chnittliche Aufenthalt im Spital von 11 9 auf 8,5 Tage

Lusebrink hat im Lupu krankenhaus Gießen die orale Zufuhr des Pronto il mit der i m Zufuhr von Pronto il solubile kombiniert in schweren Fällen auch *Bluttransfusionen einge chaltet* Irgend welche Schädigungen die auf Prontosil zuruckzufuhren wären hat Lüsebrink im Lauf der Jahre niemals beobachtet Er empfiehlt, auch nach Entfieberung noch kleine Mengen weiterzugeben und ver suchsweise Prontosil prophylaktisch zu verabreichen z B an Kranke die mit einem Erysipelkranken zusammenlagen oder vor Eingriffen bei Patienten die son t jedes Mal Erysipel bekamen Bei kompli zierten Ery ipelen, mit denen man es hauptsächlich in der Chirurgie zu tun hat ist die Wirkung der Sulfonamide nach Rieder nicht so eindrucksvoll wie bei den noch unkomplizierten aber doch eindeutig Die Mortalität sank von 8 7 auf 6 5% ab Recidive traten bei nicht mit SA behandelten Patienten in 9 4% auf in der Sulfonamidgruppe in 4 7% (jeweils 170 Patienten)

Die Erfahrungen von Jorns er trecken sich auf 80 Kranke mit großtenteils schweren Ery ipelen des Rumpfes und der Gliedmaßen die in der Regel ernster verlaufen als die Gesichtsro en Durch ort liche Prontosil Anwendung anfangs zusammen mit Gaben per os oder per inj spater fur sich allein konnte das Erysipel regelmäßig mit einem drei höchstens viermaligen Hautanstrich eines Prontosil Al kohol Aceton Gemisches zum Schwinden gebracht werden Todesfalle traten nicht ein nur dreimal kam e zur Abscedierung Seitdem ist das Erysipel ', wie Jorns berichtet kein Problem mehr welches Ge fahren birgt So sicher erfolgt die Sulfonamidwirkung auf das Ery sipel daß sie allein zu seiner Behandlung ausreicht Be onders deut lich zeigt sich der Erfolg wenn das eine oder andere Erysipel aus irgendeinem Grunde zunächst nicht chemotherapeuti ch angegangen wurde und hartnackig weiter be tehen blieb um dann auf Prontosil Anstriche hin prompt zu weichen

Scholl hebt zur Behandlung von Gesichtserysipelen die zauber hafte Wirkung von i v Eleudron Injektionen hervor Schon nach der 1 Injektion von 5 0 ccm (= 1 g Eleudron) sank das Fieber chweres Krankheitsgefuhl und Benommenheit in der Regel beseitigt nach der 2 Injektion Rötung, Schwellung abklingend Verheilung der befal lenen Gesichtspartien Scholl empfiehlt 5 Tage lang taglich 5 ccm Eleudron i v zu geben

Meine eigenen Erfahrungen mit Prontosil bei Gesicht erysipel ind durchweg gute, bei Erysipel der Extremitaten ist die Wirkung gelegentlich etwas weniger eindrucksvoll Freilich haben auch wir

Aus der Münchener Hautklinik hat Ströbel über 94 Erysipelkranke berichtet von welchen 40 in den Jahren 1934—1936 *ohne* Prontosil und 54 Kranke 1935—1938 *mit* Prontosil behandelt wurden Die Prontosiltherapie war der sonst üblichen Behandlung wesentlich überlegen und ist nach Ströbel als Methode der Wahl zu betrachten Rasche Entfieberung fast stets innerhalb der ersten 48 Stunden Stillstand des Exanthems und oft schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens Im Durchschnitt brauchten die 54 Prontosilbehandelten bis zur endgültigen Entfieberung 44 Stunden die Nichtprontosilbehandelten durchweg 5 9 Tage Die erste Gruppe erforderte durchschnittlich 8 9 Tage Krankenhausbehandlung die zweite 14 5 Tage Je früher die Prontosilbehandlung einsetzt, um so schneller erfolgt auch die Entfieberung Auch bei dem schwer zu beeinflussenden *Lupuserysipel* brachte Prontosil in 1½ Tagen Entfieberung, während die letztere bei dieser Krankheit unter der sonst üblichen Behandlung erst nach 5—10 Tagen erfolgte Eine Statistik von Toomey (Cleveland) (1938) ergab bei 1313 Erysipelkranken unter üblicher Therapie eine Sterblichkeit von 15 5%, bei 520 mit Erysipelantitoxin Behandelten eine solche von 13% und bei 74 mit Sulfonamid Behandelten eine Letalität von nur 4% Auch Snodgrass Anderson und Rennie (Glasgow) welche in Vergleichsversuchen die Wirkung von Prontosil Sulfanilamid und Benzylsulfanilamid auf Erysipel (je 30 Kranke) beobachteten hatten mit Prontosil und zwar mit kleinen Dosen vorzügliche Erfolge Anderson berichtete weiter (1939) über nicht weniger als 824 Erysipelkranke, die mit Prontosil rubr oder P A behandelt worden waren Es ergab sich

	Bei Kontrolle	Bei Prontosil
Keine Ausbreitung nach 24 Stunden Krankenhausaufenthalt	in 57,2%	in 86 ?%
Aufhören des Fiebers in 48 Stunden	in 50 3%	in 75,5%
Letalität	in 5%	in 2 8%

Auch eine Zusammenstellung von Nelson Rinzler *und* Kelsey über 219 Männer 94 Frauen und 31 Kinder, die wegen Erysipels mit Prontylin (= P.A) und Prontosil behandelt waren (gegenüber 382 Erwachsenen und 24 Kindern mit Erysipelantitoxin und 25,2 Männern 1484 Frauen und 437 Kindern mit Serum, Ultraviolett- und Röntgenbestrahlung) zeigt die überlegene Wirkung des *Prontosil bezüglich rascher Entfieberung Abkürzung der Krankenhausbehandlung* und Letalität

Von neueren Statistiken sei noch erwähnt die von Foley und Yasuva welche im Boston City Hospital in den letzten 2½ Jahren je 80 Fälle von Erysipel mit und ohne Sulfanilamid behandelten Die durchschnittliche Dauer des Fiebers vom Eintritt bis zum Fieberabfall betrug 2 9 bzw 4 74 Tage der durchschnittliche Aufenthalt im Krankenhaus 10 0 bzw 12,9 Tage Von den S.A. Behandelten hatten 7 (9 %) Komplikationen 2 davon endeten tödlich (Oligurie und Urämie) von den Nichtbehandelten zeigten 18 (2,5%) Komplikationen 8 davon starben (einer an Streptokokkensepsis einer toxisch 4 an Pneumonie einer wahrscheinlich an Sinusthrombose) Die *Letalität betrug* bei den Behandelten 2,5% bei den Nicht-S A Behandelten 10%

Auch Volavsek Wien sah bei Prontosilbehandlung eine Verminderung der Komplikationen von 15,5% auf 4%, wobei hauptsächlich die Zahl der

Tibatin i v oder i m zu ersetzen ist Auch Tonndorf sah von 125 unkomplizierten Fällen 122 mit der üblichen Dosis, 3mal 2 Tabletten täglich, glatt abheilen Er empfiehlt aber um Rezidiven vorzubeugen nach der Entfieberung noch rund 10 Tage lang kleinere Do en Prontosil weiterzugeben

Ausdrücklich bemerkt sei daß die überwiegende Mehrheit unserer Erysipelkranken in schwerem Zustand und vielfach schon mit Komplikationen, häufig auch erst nach dem 3 oder 4 Krankheitstag aufgenommen wurden Trotzdem konnten wir in 9 Fällen einen ausgezeichneten, in 83 Fällen einen sehr guten in 55 Fällen einen guten, in 12 Fällen einen fraglichen Erfolg der Sulfonamidbehandlung buchen Versager sahen wir in 11 Fällen (von diesen sind 9 gestorben)

Natürlich heilen nicht alle Erysipele sofort und ohne Komplikationen ab wie nachfolgende Krankengeschichten kurz illustrieren sollen

48jährige Frau am 13. IX 1940 Schüttelfrost und Ohnmacht am li Fuß ein Erysipel au gehend von kleiner Verletzung Am 2 Kr Tag eingeliefert mit 39,5° Fieber erhielt abends noch 3 Tabl tten Prontosil Am 3 Tag Temperatur 38,4—38 6 3mal 2 Tabletten Prontosil, das noch weitere 7 Tage gegeben wird Ab 4. Tag fieberfrei und gutes Allgemeinbefinden Allein das Erysipel geht anfänglich noch weiter Es treten verschiedene nekrotische Bezirke in diesem Bereich auf Ab 11 Kr Tag blaßt Rötung und Schwellung ab

40jähriger Mann, bei dem sich nach operiertem und radiumgespicktem Nasenkarzinom ein Gesichtserysipel eingestellt hatte Aufgenommen am 9 Kr Tag erhält sofort Prontosil 5 ccm i m und 3mal 2 Tabletten täglich Ab 4 Tag ist Patient fieberfrei Es tritt aber ab 7 Tag eine Schwellung der Augenlider a f an welche sich später Lidabzesse anschließen Punktion der letzteren ergibt Eiter mit Streptokokken Im übrigen rasche Heilung

Als ein Beispiel unter Hunderten führe ich folgenden Fall eines guten Heilerfolgs mit Prontosil an

Amandus T., 59jähr Kaufmann leidet seit einigen Jahren an Erscheinungen von Angina pectoris Er erkrankte am 9 III mit Schwellung des Gesichts und wird am 23 III (9 Krankheitstag) in sehr schlechtem Zustand fast bewußtlos eingeliefert. Das ganze Gesicht sowie der Kopf sind sehr stark geschwollen die Haut gespannt, die Augenlider hochgradig ödematös und links fast vollkommen zugeschwollen Oberlippe rüsselförmig vorgewölbt. Es besteht leichter Ikterus und 38 8° Fieber Kreislauf schlecht, leichte Delirien, große Schläfrigkeit. Erhält zunächst Strophantin intravenös, sodann Kreislaufmittel außerdem Insulin Traubenzucker und *Prontosil* am ersten Tag 2 Tabletten in den nächsten Tagen 5mal 1 Tablette bis zum 2 IV insgesamt 44 Tabletten zu 0,3 g In den ersten 2 Tagen schon Besserung es nimmt die Benommenheit ab das Erysipel schreitet nicht weiter nach abwärts fort, vor allem be sern sich sofort Allgemeinzu tand und Kreislauf Ra che Genesung

Es handelt sich um ein ungewöhnlich schweres Ery ipel bei einem 59 Jährigen mit von vornherein schlechter Herz und Kreislauffunktion Trotzdem Be serung und nach 3 Wochen als geheilt entlassen

unter mehreren hundert Fällen der letzten vier Jahre trotz Prontosil eine Reihe von Kranken durch Erysipel verloren, es handelte sich aber regelmäßig um Komplikationen, z B Nekrose des Zökums mit Peritonitis bei einer 33jährigen Frau, oder nach Absinken des Fiebers und Rückgang des Erysipels *auftretende Bronchopneumonie* (in 3 Fällen), ein 73jähriger Kranker überstand sein Gesichtserysipel und erlag einer Thrombose der Schenkelvene bei Prostatakarzinom eine 58jährige Frau starb nach Abheilung ihres Unterschenkelerysipels 10 Tage später an einer Lungenembolie Es wird niemanden einfallen, in solchen Fällen von einem Versagen der Prontosilbehandlung sprechen zu wollen

Eine Zusammenstellung der in unserem Krankenhause in den letzten 2 Jahren mit S A Präparaten (fast ausschließlich mit Prontosil peroral) behandelten 170 Fälle von Erysipel ergibt folgende Alterszusammensetzung 11 Säuglinge (3 †), 8 Kranke im 1, 8 im 2 13 im 3, 20 im 4 (1 †), 33 im 5 (2 †), 32 im 6 (2 †), 32 im 7 und 13 im 8 Jahrzehnt (3 †), insgesamt starben von den 170 Kranken 11 *Es müssen aber für die Berechnung 3 Fälle ausgeschieden werden*, die teils nur einmal, teils zu spät behandelt wurden, am 21 Tag mit Urämie oder, wie ein 6wochiger Säugling, der moribund am 8 Tag eingeliefert, nur 2½ ccm Prontosil solub i m erhalten hatte Die bereinigte Sterblichkeit beträgt also 8 auf 167 = nicht ganz 5% Die meisten Kranken entfieberten nach 2—3—4mal 24 Stunden 94mal war das Gesicht, 8mal der Stamm 68mal die Extremitäten befallen 2mal *lag ein habituelles Erysipel des Gesichtes*, 5mal *ein solches der* Extremitäten vor 2mal handelte es sich um ein Wandererysipel Von Komplikationen wurden beobachtet Lungeninfarkt 3mal, Lidabszeß 8mal, Pneumonie und Bronchopneumonie 6mal, Phlegmone 4mal Sepsis 5mal Herzmuskelinsuffizienz 5mal, Thrombophlebitis 3mal, Lymphangitis und Lymphadenitis 2mal, Endokarditis Urämie, Skrotalgangrän, Glottisödem und Lungentuberkulose je 1mal Inzwischen ist die Zahl der in unserem Krankenhaus *fast ausschließlich mit* Prontosil peroral behandelten Fälle von Erysipel auf 350 angestiegen Es waren darunter auch mehrere Fälle von Nabelerysipel *Neugeborener*, die ebenso wie *schwere* Erysipele des Gesichts und der Extremitäten fast sämtlich nach wenigen Gramm Prontosil mit Fieberabfall, Stillstand des Ausschlags und Besserung des Allgemeinbefindens in Heilung übergingen Nach Abzug der schon sterbend Eingelieferten betrug die Letalität 2,6% die Behandlungszeit durchschnittlich 11 Tage

Nach meinen Erfahrungen ist auch heute noch das Prontosil rubrum, 3mal täglich 2 Tabletten peroral verabreicht *das Mittel der Wahl*, welches nur in Ausnahmefällen durch andere Sulfonamide, z B

Kochsalzgehalt im Blut fiel auf 0 374 ab Schon bald nach der Prontosilzufuhr kam es zu einer diffu en Rosarotfärbung der Haut, offenbar wurde durch die kranke Niere der Farbstoff verzögert und unvollkommen ausgeschieden Die *Obduktion* ergab das Bild einer akuten infektiösen Erkrankung Hochgradige infektiöse Schwellung der Milz ebenso der Leber enorme infektiöse Schwellung und akute Stauung der Nieren Lipoidarme Nebennieren Schlaffes anämisches und parenchymatös degeneriertes Herz mit starker Dilatation

Histologisch Niere subakute Glomerulonephritis *Leber* trübe Schwellung

Gelegentlich erfolgt auch obwohl Prontosil weiter verabreicht wird nach anfänglicher Besserung wieder ein Relaps wie in folgendem Falle

Hermine K 74jährige Witwe erkrankte vor 3 Tagen plötzlich mit Schüttelfrost, Erbrechen schmerzhafter Schwellung der linken Gesichtsseite Bei der Aufnahme mittelschweres Erypsipel der linken Gesichtshälfte am 3 Krankheitstag Auf Prontosil 5 0 ccm i m täglich sowie dreimal 1 Tablette Prontosil klingt das Erysipel rasch ab vom 5 Tag ab ist Pat. fieberfrei doch bleibt das linke Auge noch längere Zeit geschwollen und gerötet. Am 16. Krankheitstag nachdem Pat. schon aufgestanden ist, *aber immer noch täglich dreimal 1 Tabl* Prontosil nahm tritt ein Erysipelrezidiv der rechten Gesichtshälfte auf mit dicken Drüsenschwellungen und hohem Fieber und breitet sich schnell über das ganze Gesicht und die Kopfhaut aus Am 2. Krankheitstag Exitus unter Kreislaufschwäche

Obduktion Erysipel im Gesicht und in den weichen Schädeldecken, besonders in der linken Gesichtshälfte Frische und ältere konfluierende Herdpneumonien in beiden Unterlappen bes links schlaffe dilatiertes Herz starke Koronarsklerose Sehr starke Schwellung des Gehirns gut haselnußgroßes parasagitales Meningeom in der Höhe der Stirnlappen

Bei der 74jährigen Frau mit schlechtem Herzen brachte Prontosil zunächst scheinbare Heilung dann erfolgte *während Prontosil noch verabreicht wurde nach 11 Tagen ein Rezidiv* Also keine prophylaktische Wirkung des Prontosil!

Nur wenige Arbeiten haben die günstige Wirkung von Prontosil bei Erysipel bestritten Hartl sah bei 21 erwachsenen Erysipelkranken keine besonderen Resultate auch bei den nicht mit Prontosil Behandelten erfolgte die Entfieberung in überraschend genauer Übereinstimmung wie bei den mit Prontosil Behandelten durchschnittlich am 6 Krankheitstag Bei chronisch verlaufenden Fällen und bei Komplikationen zeigte sich ihm ebenfalls kein Erfolg Auch Ishikawa (Tokio) fand die Wirkung nicht so außerordentlich groß wie das gegenwärtig in den meisten Publikationen gerühmt wird allerdings sah auch er bei 27 mit Prontosil (davon 6 mit einem japanischen Präparat) behandelten Fällen ziemlich rasche Entfieberung Besserung des Allgemeinzustandes rasches Verschwinden von Ödem und Infiltration Ebenso lehnt König (Hannover) auf Grund von 32 mit und 31 ohne Prontosil behandelten Erysipelfällen eine spezifische Wirkung des Prontosil auf das Erysipel ab

Im allgemeinen empfiehlt es sich, so früh wie möglich, zunächst einmal 3mal 2 Tabletten Prontosil zu 0,5 g in den ersten 24 Stunden zu verabfolgen. Meist kann dann die Dosis auf 3—4mal täglich 1 Tablette für die nächsten 4 oder 5 Tage erniedrigt werden. Sollte die Resorption des Prontosil Schwierigkeiten machen, so verabreiche man gleichzeitig 10 Tropfen verdünnter Salzsäure. Selten nur wird es nötig sein, das Prontosil als Injektion zu geben: Prontosil solubile 5 ccm (5%ige Lösung), täglich 1—2 Ampullen intramuskulär, daneben Prontosil per os, letztere Medikation scheint bei Erysipel wirksamer als die parenterale Zufuhr zu sein!

Die Wirksamkeit des Prontosil bei der Behandlung des *Erysipels* kann man heute wohl nicht mehr bestreiten.

Lohe konnte im ganzen 81 Fälle von Erysipelen beobachten (etwa ⅓ Männer ⅔ Frauen), wobei der Häufigkeit nach geordnet untere Extremitäten, obere Extremitäten, Gesicht und Genitalien befallen waren. Dabei waren es nicht nur leichte Fälle, die ja unter indifferenter Behandlung mit Salbe auch abzuheilen pflegen, sondern auch *schwerste bullöse Erysipele*, z. B. bei einer sequestrierenden Ostitis des Oberkiefers, einen rezidivierenden Erysipel des Skrotum, Penis, der Inguinalgegend, die zum Teil durch Thrombophlebitiden erschwert waren oder mit gangränösen Veränderungen an den Unterschenkeln verliefen. Bei allen Patienten bestanden Temperaturen bis 39 und 40° mit Schüttelfrösten. Im Durchschnitt wurden Löhes Patienten nach 3—4 Tagen fieberfrei und die Krankheitserscheinungen waren minimal nach 3 Tagen, maximal nach 14 Tagen völlig verschwunden. — Eine 53jährige Frau mit Gangrän am linken Unterschenkel und schwerem Erysipel kam am 7. Tage trotz 3 Injektionen von Prontosil à 5,0 ccm und peroraler Darreichung ad exitum, nachdem die hohen Temperaturen am 3. Tage abgeklungen waren.

In einzelnen Fällen kommt unter Prontosilbehandlung das Erysipel zwar zum Stillstand, der Kranke entfiebert auch, aber trotzdem kann es zur Abszedierung der Augenlider und anderen Spätfolgen der Streptokokkeninfektionen kommen.

In anderen Fällen wird zwar ein Absinken des Fiebers erreicht, das Erysipel wandert aber trotzdem weiter, wie in nachstehend beschriebenem Fall, bei welchem — offenbar infolge zuvor schon bestehender Nierenschädigung — eine Retention des Prontosil deutlich hervortrat und wahrscheinlich zu weiterer Nierenstörung mit Azotämie und gleichzeitiger Senkung des Kochsalzgehaltes im Blut führte.

Emma I. ü. 42 Jahre, erkrankte vor 3 Wochen an Gesichtsrose. Die Augen waren dick geschwollen, Fieber 40°, starke Schüttelfröste, bald auch Erbrechen und Durchfälle. 1929 operiert wegen Unterleibs-Ca. Bei der Aufnahme bestand noch ein Erysipel des ganzen Gesichtes, das aber im Abklingen war, keine Temperatur. Trotz Verabreichung von Prontosil (2mal täglich 10 ccm i. m.) wanderte das Erysipel vorne bis zur Brust und hinten über Nacken und Rücken bis zur Gesäßgegend weiter. Urin enthielt von Anfang Eiweiß und zahlreiche hyaline und gekörnte Zylinder. Harnabsonderung sehr gering. Zunehmende Benommenheit. Zum Schluß stieg der Rest-N auf 74 mg% an

Kochsalzgehalt im Blut fiel auf 0 374 ab Schon bald nach der Prontosilzufuhr kam es zu einer diffusen Rosarotfärbung der Haut, offenbar wurde durch die kranke Niere der Farbstoff verzögert und unvollkommen ausgeschieden Die *Obduktion* ergab das Bild einer akuten infektiösen Erkrankung Hochgradige infektiöse Schwellung der Milz ebenso der Leber enorme infektiöse Schwellung und akute Stauung der Nieren Lipoidarme Nebennieren Schlaffes anämisches und parenchymatös degeneriertes Herz mit starker Dilatation

Histologisch Niere subakute Glomerulonephritis *Leber* trübe Schwellung

Gelegentlich erfolgt auch obwohl Prontosil weiter verabreicht wird nach anfänglicher Besserung wieder ein Relaps wie in folgendem Falle

Hermine K 74jährige Witwe erkrankte vor 3 Tagen plötzlich mit Schüttelfrost, Erbrechen schmerzhafter Schwellung der linken Gesichtsseite Bei der Aufnahme mittelschweres Erysipel der linken Gesichtshälfte am 3 Krankheitstag Auf Prontosil 5 0 ccm i m täglich sowie dreimal 1 Tablette Prontosil klingt das Erysipel rasch ab vom 5 Tag ab ist Pat. fieberfrei doch bleibt das linke Auge noch längere Zeit geschwollen und gerötet. Am 16 Krankheitstag nachdem Pat schon aufgestanden ist, aber immer noch täglich dreimal 1 Tabl Prontosil nahm tritt ein Erysipelrezidiv der rechten Gesichtshälfte auf mit dicken Drüsenschwellungen und hohem Fieber und breitet sich schnell über das ganze Gesicht und die Kopfhaut aus Am 22 Krankheitstag Exitus unter Kreislaufschwäche

Obduktion Erysipel im Gesicht und in den weichen Schädeldecken besonders in der linken Gesichtshälfte Frische und ältere konfluierende Herdpneumonien in beiden Unterlappen bes links Schlaffes dilatiertes Herz starke Koronarsklerose Sehr starke Schwellung des Gehirn gut haselnußgroßes parasagitales Meningeom in der Höhe des Stirnlappen

Bei der 74jährigen Frau mit schlechtem Herzen brachte Prontosil zunächst scheinbare Heilung, dann erfolgte *während Prontosil noch verabreicht wurde nach 11 Tagen ein Rezidiv* Also keine prophylaktische Wirkung des Prontosil!

Nur wenige Arbeiten haben die günstige Wirkung von Prontosil bei Erysipel bestritten Hartl sah bei 21 erwachsenen Erysipelkranken keine besonderen Resultate auch bei den nicht mit Prontosil Behandelten erfolgte die Entfieberung in überraschend genauer Übereinstimmung wie bei den mit Prontosil Behandelten durchschnittlich am 6 Krankheitstag Bei chronisch verlaufenden Fällen und bei Komplikationen zeigte sich ihm ebenfalls kein Erfolg Auch Ishikawa (Tokio) fand die Wirkung nicht so außerordentlich groß wie das gegenwärtig in den meisten Publikationen gerühmt wird allerdings sah auch er bei 27 mit Prontosil (davon 6 mit einem japanischen Präparat) behandelten Fällen ziemlich rasche Entfieberung Besserung des Allgemeinzustandes, rasches Verschwinden von Ödem und Infiltration Ebenso lehnt Konig (Hannover) auf Grund von 32 mit und 31 ohne Prontosil behandelten Erysipelfällen eine spezifische Wirkung des Prontosil auf das Erysipel ab

Beim Erysipel der Kinder gibt Doxiades dem Prontosil vor allen anderen Sulfonamiden den Vorzug

Sittenauer (Munchen), welcher von 101 Patienten 64 mit und 37 ohne Prontosil behandelte, glaubt keinen wesentlichen Nutzen vom Prontosil gesehen zu haben Allerdings war die Zahl der Todesfalle von 64 *mit* Prontosil Behandelten 6 und von 37 *ohne* Prontosil Behandelten 7 Auch Magnus (Munchen) beurteilt das Prontosil bei Erysipel mit Zuruckhaltung „Es gelingt mit keinem Mittel, die Ausbreitung der Rose aufzuhalten" „auch ohne jede Behandlung kommt plötzlicher Stillstand der Krankheit mit schroffem Temperatursturz vor" Nach dem oben Ausgefuhrten kann ich mich diesem abspechenden Urteil nicht anschließen

Scharowsky (Berlin) hat kurzlich an Hand von 275 *mit* und 210 *ohne* Prontosil behandelten Erysipelfallen (hauptsachlich des Gesichts) eine moglichst fruhzeitige Behandlung gefordert, da nur die sofort — spatestens 2 Tage nach Ausbruch der Erkrankung — in Behandlung gekommenen Falle gunstig reagierten Dem ist sicher beizupflichten, allein auch bei spaterem Einsetzen der S A Therapie habe ich doch haufig noch gute Resultate gesehen

Nebenwirkungen des Prontosil sind in der ublichen Dosis bei Erysipel nur recht selten zu beobachten Es liegt infolgedessen auch kein Grund vor, das Prontosil durch ein anderes Mittel der S A Reihe zu ersetzen, zumal da durch Snodgrass und Mitarbeiter sowie durch Polony u a bei vergleichender Untersuchung die Überlegenheit des Prontosil rubrum gegenuber Prontalbin festgestellt ist

Erysipel des Sauglings

Das fruher meist todlich verlaufene Erysipel des Sauglings ist in vielen Fallen durch Prontosil erstaunlich gut zu beeinflussen Schreus, Gmelin u a haben über Heilungen berichtet Noch jungst hat Ujsaghy (Pecs) bei einem 2 Wochen alten mannlichen Saugling ein Erysipel der Haut des Unterbauches, der Genitalien und Oberschenkel, an welches sich Gangran der Haut, des Penis und Skrotums angeschlossen hatte, durch Prontosil und Bluttransfusion zu volliger Ausheilung gebracht Hamburger (Wien) erwahnt in der Aussprache zum Vortrag von Volavsek, daß die Letalität der Sauglinge mit Erysipel durch die Prontosilbehandlung von 80—90% auf 0 herabgedruckt wurde Säuglinge erhalten im allgemeinen 1/4 der oben fur Erwachsene vorgeschlagenen Dosis

Meyer zu Horste (Dortmund) machte darauf aufmerksam daß bei Sauglingen mit Erysipel ein Versagen des Prontosil bedingt sein kann durch schlechte Resorption desselben infolge Fehlens der Magen

salzsäure Er *empfiehlt deshalb*, 1/4 Stunde vor Verabreichung 1 Tablette Prontosil in etwa 25 ccm Wasser zerfallen zu lassen und 6 Tropfen verdünnte Salzsäure hinzuzufügen Auf diese Weise läßt sich die hohe Mortalität des Säuglingserysipels (30—70—80%) erheblich herabsetzen Allerdings sind auch jetzt noch die von der Nabelwunde *ausgehenden* Erysipele des *Neugeborenen* stark *gefährdet*

Literatur

Anderson Brit med J 1939 Nr 4093 716
Buchheim und Drechsler Zbl Chir 1938 2063
Christensen Nord med Ark (schwed) 1939 1379
Domagk Klin Wschr 1936 II 1585
Doxiades Dtsch med Wschr 1943 496
Foley und Yasuna J amer med Assoc 115 1330 (1940)
Gmelin Münch med Wschr 1935 221
Hamburger Wien med. Wschr *1940 1071*
Hartl Dtsch med Wschr 1936 II 1641
Hofheinz Dtsch med Wschr 1940 I 676
Hoyne Wolf und L Prim J amer med Assoc 113 2279 (1939)
Huber Münch med Wschr 1937 II 1257
Ishikawa Klin Wschr 1939 II 1251
Jorns Der Chirurg 15 537 (1943)
Kirschner Chirurg 1941 443
Klee und Römer Dtsch med Wschr 1935 255
Kleinschmidt Festschrift fur Molloff 1940
König Dtsch med Wschr 1939 601
Löhe Med Klinik 1940 I 150
Lüsebrink Ther d Gegenwart 84 56 (1943)
Magnus Leitfaden der allgemeinen Chirurgie Berlin 1940
Meyer zu Hörste Klin Wschr 1936 II 1602
Mühlbächer Ther Gegenw 1938 256
Nelson Rinzler und Kelsey J amer med Assoc 112 1035 (1939)
v *Polony Dermatol* Wschr *1939* 188
Rieder Dtsch Chirurgentagung 1943
Scharowsky Med Klin 1941 483
Scholl Münch med Wschr 1942 1069 und Münch med Wschr 1943 1387
Schreus Dtsch med Wschr 1935 255
Sittenauer Zbl Chir 1940 Nr 12 503
Snodgrass Anderson und Rennie Brit med J 1938 399
Strobel Wien klin Wschr 1939 954
Tonndorf Med Klin 1936 II 1307
Tonndorf Zbl f Chirurgie 1942 57 Zbl f Chir 69 857 (1942)
Toomey J A Ann int Med 12 166 (1938)
Ujsaghy Kinderärztl Praxis 1939 212
Unshelm Med Welt 1937 660
Volavsek Wien klin Wschr 1940 996

B Andere Streptokokkenerkrankungen

Schon Klee und Römer haben das Prontosil bei allen schweren Formen von Streptokokkenerkrankungen empfohlen Außer bei Erysipel auch bei schwerer Angina, peritonsillärem Abszeß, peritonsillärer Thrombophlebitis, bei septischem Abort, bei Endocarditis acuta und ulcerosa

In der Literatur finden sich mehrfach Angaben uber ausgeheilte Falle von *Streptokokkensepsis*, z B bei Huber 2 Fälle von Streptokokkensepsis bei Kindern, bei Long und Bliss und verschiedenen anderen Schranz hat 1935 über 60 Sepsisfalle berichtet, von welchen nur 3 zum Exitus kamen, und fuhrt einzelne Beispiele von geheilten Fällen an, allerdings ohne nähere Angabe, wie sich die übrigen Sepsisfalle verteilten, bei Puerperalsepsis oder Sepsis post abortum habe das Mittel schlagartig angesprochen (2 Beispiele) Bei der voll entwickelten *Streptokokkensepsis* kommt die Chemotherapie wohl meist zu spät das Mittel kann nicht in genügender Menge und Konzentration an den Herd gelangen, besonders wenn schon ausgedehnte Nekrosen und Thrombosen vorliegen

Kolmer hatte bei der Behandlung der Streptokokkenseptikamie chirurgischen Ursprungs, im Anschluß an Wunden und Verbrennungen mit Schwellung der Lymphknoten ausgezeichnete Resultate Von 18 solchen Fallen, welche einmal oder mehrmals positive Blutkultur aufwiesen, genasen 14 (22% Letalitat), die Behandlung bestand in Prontosil per os, Bluttransfusion und Antistreptokokkenserum

Bingold hat kurzlich mit Recht erörtert ob wir mir Hilfe der Sulfonamide bei den septischen Erkrankungen überhaupt wesentliche Erfolge erwarten dürfen Als besonders guter Kenner der Sepsis weist er vor allem *darauf hin daß der fieberhafte Abort nicht als Gradmesser einer therapeutischen* Wirkung benützt werden darf Schon vor der Prontosiltherapie war die Prognose desselben fast absolut gut trotz nachweisbarer Bakteriämien traten Metastasen nur in 2‰ auf Mochte das Krankheitsbild noch so sehr als Allgemeininfektion gekennzeichnet sein so wich es doch wenn die infektiösen Massen spontan oder instrumentell entfernt waren Bingold wirft die Frage auf ob in einem Falle bei dem von vornherein S A Präparate gegeben wurden und bei welchem trotzdem die Ausbildung eines gefaßgebundenen Sepsisherdes *nicht* zu verhindern war eine Ausheilung eher möglich wurde als früher wo andere Sepsistherapeutika in Mode waren Er bestreitet dies und versichert, daß es ihm in keinem Falle den er nach seiner Diagnose für infaust halten mußte gelungen war trotz großer und größter Dosen Prontosil das Leben zu erhalten — gleichgultig ob es sich um Infektionen mit Streptokokken Staphylokokken oder um Anaerobier handelte Es ist ja auch, wie er mit Recht hervorhebt im klinischen Bild zwischen Menschensepsis und der beim Tier experimentell erzeugten Sepsis ein wesentlicher Unterschied Vorläufig glaubt er seien die S A Präparate zur Bekämpfung septischer Zustände die mit einem dauernden Eindringen von Bakterien in die Blutbahn einhergehen *noch nicht* ausreichend was besonders auf alle Formen der septischen Endokarditis zutreffe Trotzdem lasse der weitere Ausbau der S A Therapie zuversichtlich hoffen daß auch hier mit der Zeit Erfolge zu erzielen sind

Kämmerer hatte bei 2 Fällen schwerer septischer Allgemeininfektion mit Tibatin i v (täglich 1—3mal 5 0) neben Bluttransfusionen sowie bei einem Fall hochfieberhafter Prostatitis mit großen Dosen (bis zu 6 g täglich insgesamt 55 g Tibatin) besten Erfolg Ein Erreger ist allerdings in keinem dieser drei „Sepsisfälle" nachgewiesen

Herrell u Brown behandelten 103 durch verschiedene Erreger bedingte Fälle von Septikämie mit Sulfamiden und verglichen die Ergebnisse mit 119 ähnlichen Fällen aus früheren Jahren „Durch die S A Behandlung wurden die Genesungsaussichten rund verdoppelt Wichtig ist die „adäquate Behandlung mit genügenden Dosen des jeweils optimalen Mittels So konnten von 74 Kranken 53 = 71 6% zur Genesung gebracht werden während mit „nichtadäquater Behandlung von 29 nur 8 = 27,6 genasen Als optimales Mittel gilt ihnen Sulfanilamid für betahämolytische Streptokokken Gonokokken Bact coli Meningokokken und Gasbrandbazillen, Sulfapyridin für Pneumokokken Streptococcus viridans Staphylococcus aureus und Friedländer

Bei schweren septischen Erkrankungen muß gelegentlich zu großen fast ungeheuerlichen Dosen gegriffen werden Garkisch verabreichte einem Kranken mit Sepsis nach Armverletzung innerhalb 4 Tagen 230 ccm 5%iger Prontosillösung und rät *subkutane* Einspritzung solcher Dosen Auch Bresgen empfiehlt große Dosen für kurze Zeit dabei sollen Schädigungen praktisch überhaupt nicht vorkommen, auch Agranulozytose halt er meist für die Folge der schweren Infektion, weniger des Mittels im Schrifttum finden sich auch Fälle, wo eine durch Streptokokkeninfektion bedingte Agranulozytose mit Prontosil behandelt wurde und in Heilung überging¹

Am häufigsten bietet sich für den Arzt Gelegenheit das Auftreten einer Streptokokkenallgemeininfektion zu verhüten bei der **Tonsillitis** Es dürfte zweckmäßig sein, in jedem Fall von Angina da doch meist Streptokokken ursächlich in Frage kommen Prontosiltabletten im Munde langsam zergehen zu lassen und auf diese Weise pro Tag 4—6 Tabletten zu je 0 5 g dem Kranken zuzuführen Wir haben seit dem wir diese Behandlungsart an Hunderten von Halsentzündungen durchgeführt haben sehr selten nur noch die schweren Komplikationen der Angina gesehen Natürlich kann ein schon in Entwicklung begriffener peritonsillärer Abszeß durch Prontosil nicht jedesmal sofort zum Rückgang gebracht werden ja es kann sich trotz Prontosilbehandlung auch ein Mandelabszeß anschließen trotzdem ist die günstige Wirkung des Prontosil nicht zu verkennen Klee berichtet daß er seit Anwendung des Prontosil bei schweren Anginen keine Jugularisunterbindungen mehr vorzunehmen brauchte

W. Schulz sah allerdings bei einem Leutnant trotz Prontosil-Cebion und einem Ulironstoß eine tonsillogene Sepsis sich entwickeln, die auf Mandelausschälung und nachfolgende Prontosilverabreichung langsam ausheilte. Bemerkenswerterweise trat vorübergehend eine Verminderung der Granulozyten ein, die aber bei weiterer Verabreichung von Prontosil wieder zurückging. E. W. Müller empfahl bei Angina wie bei anderen fieberhaften Prozessen die Verabreichung einer Kombination von Prontosil 0,3 g und Pyramidon 0,1 g 3 bis 4mal täglich. In schweren Fällen von Halsentzündung soll das Mittel etwa 5 Tage lang gegeben werden; es ist zugleich wirksam gegen die durch Streptokokken bedingte Lymphadenitis, allerdings nicht immer bei den schweren Lymphdrüsenschwellungen der malignen Diphtherie, dem „Cäsarenhals", der wohl meistens auf einer Streptokokkenmischinfektion beruht.

Nach Uffenorde findet man eine postoperative Angina nach Nasenoperationen in 14% und nach Septumoperationen in 66%. Hierbei handelt es sich wohl meist um Streptokokkeninfektionen, weshalb Gerlach prophylaktisch Prontosil verabreichte. Der Erfolg war, daß keine postoperative Angina mehr vorkam. Dosis: 3mal täglich 1 Tablette Prontosil vom Tag der Operation ab 12 Tage, dann noch 3 Tage lang täglich 1—2 Tabletten.

Ein sehr einheitliches Krankengut, nämlich 228 junge Soldaten mit teils katarrhalischer, teils follikularer Tonsillitis hat Emmrich vergleichsweise mit der üblichen Therapie sowie mit Sulfapyridin behandelt. 107 Fälle erhielten als Vergleichsgruppe Bettruhe, feucht-warme Halswickel, Gurgeln und 3mal täglich 0,5 g Aspirin, 121 Fälle erhielten Bettruhe und Sulfapyridin 3mal täglich 2 Tabletten, meist 2 Tage lang. Am besten wirkte die S.P.-Behandlung bei hoch fiebernden follikularen Anginen: die Heilung wird beschleunigt, die Fieber- und Krankheitsdauer abgekürzt. Nachkrankheiten werden mit der S.P.-Behandlung nicht verhütet. Prontosil erwies sich als weniger wirksam, dagegen dürfte Sulfathiazol die gleiche Wirkung wie Sulfapyridin besitzen.

Einen Fall von geheilter Streptokokkensepsis nach Mandelentzündung bei einem 13jährigen Mädchen hat Becker (Kiel) mitgeteilt. Blutkultur ergab hämolytische Streptokokken. Behandlungsversuche mit Albucid und Prontosil ebenso mit Pferdeserum blieben erfolglos. Nach einem Eubasinstoß fiel die septische Temperatur zum erstenmal vorübergehend von 41—42° ab und blieb erst nach dem 4. Eubasinstoß, nachdem insgesamt 59 g Eubasinum verabfolgt waren, auf regelrechter Höhe.

Bei *Plaut-Vincentscher Angina* hatte ich in letzter Zeit mit Prontosiltabletten (lutschen lassen) auffallend rasche Besserungen.

Heilungen von Angina Ludovici sind mehrfach mitgeteilt worden. Long und Bliss behandelten 5 solcher Kranken mit großen Dosen Sulfonamid, 3 erholten sich, 2 starben. Je ein Fall von Clark und Fulghum heilten ebenfalls nach S.A.-Behandlung aus.

Gsell (St. Gallen) halt die Frühbehandlung der lakunären Tonsillitis am ersten und 2. Krankheitstag für aussichtsreich (täglich 3 g

S Th oder Irgafen, nach Entfieberung noch 6 Tage lang 3mal 0,5 g) Die Spätbehandlung scheint immerhin die Gefahr der hämatogenen und lymphogenen Komplikationen zu vermindern Bei der lymphozytären Angina dem Pfeifferschen Drüsenfieber, eben o bei maligner Diphtherie mit Mischinfektionen mit Streptokokken ja sogar bei Angina agranulocytotica sind einzelne Erfolge zu beobachten Die Frage, ob nun jede Tonsillitis mit Sulfonamiden zu behandeln sei verneint **Gsell**, hält aber die Sulfonamidtherapie fur ein wertvolles Mittel einerseits um schwere Anginen durch Frühbehandlung zu kupieren und durch Spätbehandlung ihre gefährlichen Komplikationen zu vermindern, andererseits um leichte Tonsillitiden bei sonst schon geschädigtem Organismus zum raschen Verschwinden zu bringen **Van Dongen** konnte beginnende Pulpitis bei tiefer Zahnkaries durch Sulfonamide zur Abheilung bringen Gingivitis nach Angina, Pharyngitis und Stomatitis sehr gun tig beeinflussen, de gleichen Periodontitis Auch bei Mundbodenphlegmonen ganz gleich welcher Ursache, bei Faulnispyorrhoe sowie bei septischen schweren Zuständen nach Extraktionen waren die Erfolge sehr gut Lokale Anwendung half nicht, vielmehr muß peroral 2 Tage vor bis 2 Tage nach der Extraktion S.A. verabreicht werden Bei Stomatitis ulcerosa und bei Aphthen war keine Wirkung zu bemerken

W Schmidt kommt zu dem Ergebnis daß die örtliche Sulfonamidbehandlung der Angina lacunaris in Form der Bepuderung der Tonsillen mit MP Puder eine einfach durchzuführende Behandlung ist die der bisher üblichen peroralen und parenteralen Verabreichung überlegen zu sein scheint

In den seltenen Fällen von **Streptokokkenpneumonie** ist die Wirkung von Prontosil wie von P A überzeugend **Long** und **Bliss** beobachteten 8 Kranke die er Art alle erholten sich **Hageman** und **Blake** sahen dasselbe bei 7 Kranken, von denen 3 positive Blutkultur und 3 bei Einsetzen der S A Therapie schon eitrige Komplikationen hatten Alle genasen und nur bei einem mußte ein Empyem operiert werden *Bei jedem Empyem welches vermutlich durch Streptokokken verursacht ist sollte nach Punktionsentleerung ein Versuch mit Prontosilbehandlung am besten gleichzeitig intramuskular und peroral gemacht werden ehe man zur Rippenresektion schreitet* Es wurde auch vorgeschlagen, intrapleural Prontosil solubile zuzuführen z B empfahlen **Brown** sowie **Klahn** bei Pleuraempyen täglich 5—15 ccm der 2 5%igen Prontosil solubile Lösung in die Pleurahöhle einzuspritzen Die durch Pneumokokken auch durch Typ III verursachten Empyeme reagieren manchmal erstaunlich gut auf perorale und gleichzeitig lokale Zufuhr von S P Ich selbst sah mehrere Fälle nach Behandlung mit S P per os und intrapleural *ohne* Operation ausheilen!

Bei den durch *anaerobe* Streptokokken verursachten Empyemen versagt häufig die allgemeine wie die örtliche Anwendung von Prontosil, Prontalbin oder S P In solchen Fällen empfiehlt sich ein Versuch mit Marfanil peroral oder auch örtlich

Auch in einzelnen Fällen von **Streptokokkenperitonitis** z B nach Appendizitis, kann das Prontosil intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht die Ausheilung erleichtern Besonders bei Kindern vermag die S A Behandlung das chirurgische Vorgehen gut zu unterstützen, Ladd, Botsford und Curnen berichten Genesung in 5 von 7 Fällen, auch Stewart und Bates beschreiben Genesung eines Falles

Osteomyelitis durch Streptokokken wird besonders bei chronischem Verlauf gelegentlich auffallend gut beeinflußt

Anaerobe Streptokokkeninfektionen scheinen nach Long und Bliss ebenso wie nach Colebrook und Purdie auf S A Präparate *nicht* anzusprechen Bei den Infektionen mit anaeroben Streptokokken liegen keine gesicherten Unterlagen vor, da in keinem der in der Literatur angeführten Fälle eine einwandfreie bakteriologische Differenzierung vorgenommen worden ist, zumal auch die Frage der anaeroben Streptokokken als Sondergruppe der für den Menschen pathogenen Streptokokken noch nicht geklärt ist Mehrere Fälle von *Pleuraempyem, aus deren Eiter anaerobe Streptokokken* wuchsen, wurden durch S P nur unvollkommen gebessert und mußten alsbald durch Rippenresektion eröffnet werden Zum Teil waren bei diesen Kranken vorher Pneumokokken oder grünwachsende Streptokokken gefunden worden

Manche Fälle von versagender Wirkung des Eubasin bei Pneumonie erklären sich vielleicht durch das Vorliegen einer Infektion mit anaeroben Streptokokken Ein Beispiel

Die 49jährige Frau ist vor 4 Tagen mit Brustschmerzen Fieber und Kurzluftigkeit erkrankt und wird am 4 Krankheitstag in schlechtem Allgemeinbefinden mit erheblicher Dyspnoe und Cyanose aufgenommen Es besteht zunächst kein Fieber das erst am 6 Krankheitstag einsetzt. Links hinten unten Dämpfung erhält Eubasinum 2 Tage lang je 3 0 ccm i v und 4 Tage lang 3 mal 1 0 g oral ab 10 Krankheitstag Cibazol i v 3 0 ccm Punktion links hinten ergibt stinkenden Eiter aus welchem anaerobe Streptokokken und fusiforme Stäbchen gezüchtet werden Der Verlauf ist ähnlich dem eines Grippeempyems am 9 Tag werden 900 ccm Eiter abgelassen am 15 Tag durch Rippenresektion der Eiter entleert, am nächsten Tag Exitus Die Obduktion ergibt Pleuraempyem links reseziert eitrige Phlegmone des linken Zwerchfells Durchwanderungsperitonitis eitrige fibrinöse Entzündung im vorderen Mediastinum

Auch Kolmer betont, daß seine Laboratoriums Infektionen mit anaeroben hämolytischen Streptokokken bei Mäusen sich einer Behandlung mit P A und S P weniger zugänglich erwiesen als Infektionen mit aeroben Stämmen Vielleicht erklärt sich so auch das gelegentliche Versagen von S A Präparaten in manchen Fällen von puerperaler Sepsis

Smith und Mitarbeiter berichteten über einen Kranken mit Meningitis durch anaerobe Streptokokken, der nach S A Behandlung ausheilte Klaftenegger konnte bei 2 Fallen von puerperaler Infektion durch anaerobe Streptokokken mit Marfanil einen therapeutischen Erfolg erzielen

Die **Endocarditis lenta** oder, wie sie in USA meist genannt wird, die subakute bakterielle Endokarditis, durch Streptococcus viridans ist ohne Zweifel einer Chemotherapie zugänglich Mitteilungen über geheilte Fälle dieser trostlosen Erkrankung waren bis vor einigen Jahren nur ganz vereinzelt erfolgt wer über ein großes Krankengut verfügt, erinnert sich an den einen oder anderen Fall ich selbst z B an 2 sicher geheilte Fälle Capps (Chikago) stellte in 28 Jahren 139 Falle zusammen wovon 11 — alle in den Jahren 1910 bis 1924 — unter wochenlanger Einspritzung von Natrium cacodyl ausheilten Inzwischen ist insbesondere in der nordamerikanischen Literatur uber eine Reihe von Heilungen berichtet worden in fruherer Zeit mit Prontosil Prontalbin in letzter Zeit vor allem mit S P In vielen dieser Fälle die von Whitby Ellis Andrews, Major Lian, Swain Heyman mitgeteilt wurden handelte es sich vielleicht nur um langdauernde Besserungen

Auch ich selbst sah in mehreren Fällen nach Eubasinzufuhr die Viridansstreptokokken aus dem Blut verschwinden das Fieber absinken und wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens Nicht immer hält die günstige Wirkung zumal nach Aussetzen des Mittels lange an Man darf sich aber nicht scheuen in solchen an und fur sich aussichtslosen Fällen mit kurzen Intervallen immer wieder S P z B 3mal 2 Tabletten täglich, lange Zeit weiterzugeben so daß schließlich innerhalb eines Jahres weit uber 200 g S P eingenommen werden

Die relativ gute Wirksamkeit des Tibatin gegenuber Streptokokken im Tierversuch rechtfertigt dessen Anwendung auch bei Endocarditis lenta obwohl Schittenhelm bei der letzteren niemals eine Heilung durch S A Behandlung sah Loeschke (Göttingen) heilte einen 6monatl Saugling mit 30 g Tibatin

Kelson und White (Boston) welche 24 Fälle mit S A 5 Fälle mit Prontosil sowie 4 Fälle mit S P vorübergehend bessern konnten fanden in einer Sammelstatistik von 66 Fällen daß intensive Behandlung mit S P meist die Temperaturen senkt und den Blutstrom steril macht allein dieses Resultat geht in wenigen Tagen bis zu 1 Monat, selten später wieder vorbei Sie kombinierten deshalb bei 6 Patienten mit subakuter und bei einem Patienten mit akuter Viridans Endokarditis die S P Behandlung mit *Heparin* (Zunächst 4—6 g S P täglich peroral im ganzen etwa 4 Wochen lang dazu intravenös Tag und Nacht 14 Tage lang Dauertropf von physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 10 ccm Heparin auf 500 ccm Außerdem täglich 200 mg Askorbinsäure 3 Tage lang und später täglich 100 mg per os) 3 Kranke zeigten erstaunliche Besserung und blieben 19 bzw 18 bzw 4 Wochen frei von Krank

heitserscheinungen Die Autoren glauben, daß diese Behandlung in frühesten Stadien der Endocarditis lenta vielleicht von Nutzen sein kann

Kerschensteiner sieht auf Grund der in der Starlingerschen Klinik erfolgten intravenösen Tibatinbehandlung der Sepsis lenta in dieser Therapie die zur Zeit einzige Heilbehandlung, welche Erfolge erzielt, die bisher weder beobachtet noch erwartet werden konnten

Auch Doane (Philadelphia) empfiehlt die Kombination von S P und Heparin Beginn der Kur mit S P täglich 4—6 g 4 Wochen lang, 1—2 mal wöchentlich Bluttransfusion von 200—300 ccm und 4mal täglich 3 Tage lang je 200, dann 100 mg Vitamin C, außerdem 14 Tage lang kontinuierliche i v Tropfinfusion (15—35 Tropfen pro Minute) einer Lösung von 10 ccm Heparin in 1000 ccm physiologischer Kochsalzlösung

In vitro konnte White fur den hamolytischen Streptokokkus eine *100fach starkere bakteriostatische Wirkung von S A bei 39° gegen* über der bei 37,2° C nachweisen Neuerdings wurde in USA die Kombination von S A, vor allem S P mit physikalischer Hyperthermie zur Behandlung der Endocarditis lenta empfohlen Es soll zunachst ein starker S P Stoß erfolgen, am 2 Tag soll eine Sitzung von 5 Stunden und langer bis zu 40° C Erhitzung (!), mindestens 8 Sitzungen insgesamt, in Abstanden von 2 Tagen, erfolgen

Es scheint, als ob auf diese Weise das Chemotheurapeutikum besser an die sonst schwer zuganglichen Keime in den endokarditischen Auflagerungen herangebracht wurde Notwendig ist frühe Diagnose und frühes Einsetzen dieser Behandlung

In einer sorgfaltigen Zusammenstellung über die *Behandlungs*erfolge bei der Endocarditis lenta kamen Lichtman und Bierman (New York) zu folgenden Zahlen

Von 634 Fallen, uber welche Libman, Horder u a berichtet hatten erholten sich ohne Chemotherapie 6 = rund 1%

Unter 198 Fallen (176 aus der Literatur und 22 eigene), die mit P A behandelt wurden erholten sich 12 = 6%

Unter 43 Kranken behandelt mit kombinierter Chemotherapie und Heparin, genasen 5 = 11,5%

Von 25 Kranken, behandelt mit Chemotherapie und physikalischer Hyperthermie genasen 4 = 16%

Solomon sowie Lichtman und Bierman behandelten 21 Kranke mit kombinierter Chemotherapie und Hyperthermie durch i v Injektionen von Typhus Parathyphusvakzine, 5 davon genasen = 25%

Es ware *falsch, die hier genannten Prozentzahlen als allgemein* gultig verwerten zu wollen Die Prognose der Endocarditis lenta ist auch jetzt noch mit Sulfapyridin Sulfathiazol oder Tibatin allein oder kombiniert mit Hyperthermie sehr zweifelhaft Aber es besteht

doch die *Aussicht*, in einer vielleicht zunehmenden Anzahl von Fällen auch gegen diese mörderische Krankheit mit der Chemotherapie bisher nicht erwartete Erfolge zu erzielen Wie Christie mit Recht hervorhebt, ist frühzeitige Diagnose hierbei besonders wichtig, bei Kindern und jungen Menschen ist die Progno e vielleicht günstiger als im späteren Lebensalter

A. Christie San Franzisko hat über die Heilung einer Endocarditis lenta bei einem 17jährigen Mädchen berichtet die zuvor alle Zeichen der schweren subakuten bakteriellen Endokarditis Anämie Gewichtsverlust, Fieber seit 8 Monaten aufgewiesen hatte mit positiver Blutkultur Herzgeräusch, sekundärer Anämie Sie bekam 18 Tage lang täglich 8 g Sulfanilamid zusammen mit 4 g Natr bi Danach Entfieberung und zwar dauernd Gewichtszunahme 18 kg Anstieg vor Hämoglobin und Erythrozythen auf normale Werte Bei der letzten Nachuntersuchung 1 Februar 1940 beinahe 11 Monate nach Eintritt in die Behandlung gutes Befinden

Auch W Meyer (Halle) sah bei Lentasepsis (Endokarditis bzw Cholangitis) auffällige Besserung des Krankheitsbildes nach Eubasin steht aber gleichwohl noch den bisher veröffentlichten günstigen Berichten sehr skeptisch gegenüber Zweifellos hat er recht darin daß ein endgültiges Urteil erst nach vielen Monaten abgegeben werden kann

Wohl die längste Heilung dauer haben kürzlich Bierman und Baehr mitgeteilt

Der Kranke hatte zuvor innerhalb 8 Tagen in 6 Sitzungen 2400 Röntgen über die Herzgegend erhalten Keine Besserung Danach erhielt er innerhalb 11 Tagen 66 g Sulfanilamid Er erschien dabei wesentlich kränker und zeigte hohe Temperaturen Gleichzeitig sank das Hb von 80 auf 65%. 2 Tage nach Beginn der S A Behandlung erhielt er in gesamt 9 Fieberstöße bis 104—105 6 F jedesmal 3—6 Stunden lang Danach fiel die Temperatur bald ab und wurde nach 20 Tagen fast normal, die Blutkultur steril, Hb stieg von 65 auf 90% das Herzgeräusch blieb unverändert, aber die Trommelschlegelfinger verschwanden 3 Wochen nachdem die Temperatur normal geworden

Bickel und Mozer (Genf) sahen von 8 Fällen von Endocarditis lenta während der letzten 2 Jahre bei fünf mehr oder weniger lange Remissionen unter Behandlung mit nicht sehr großen Dosen von S P oder S.A Voraussetzung für guten Erfolg ist vor allem das frühzeitige Einsetzen der Behandlung zu einer Zeit wo die endocardialen Auflagerungen noch nicht umfangreich und noch nicht völlig organisiert sind Sie empfehlen energische lange Behandlung mit großen Dosen am besten S Th, etwa 6 g täglich mehrere Wochen oder Monate lang In einer späteren Arbeit weist Bickel darauf hin daß die Zahl der Heilungen von Endocarditis lenta durch S A immerhin jetzt rund 6% beträgt und man gegenwärtig etwa 50 Fälle von subakuter Streptokokkenendocarditis kennt die durch S A geheilt wurden Erfolgt nach einer 14tägigen S A Behandlung keine Entfieberung und keine negative Blutkultur so ist die Fortsetzung der S A Behandlung nutzlo Al Mittel der Wahl bezeichnet Bickel wegen

seiner Ungiftigkeit das S Th , er gab davon 800—1200 g uber 6—8 Monate verteilt, unter Kontrolle von Blut, Leber und Niere

Beachtenswerte Erfolge sind erreicht worden bei der Behandlung der **Streptokokkenmeningitis** durch Prontosil Die Prognose dieser Erkrankung galt bisher als sehr schlecht Dreyer hatte unter 482 Fällen nur 8 geheilte, Huber unter 100 Kranken nur einen und Gray teilte 1935 eine Letalitat von 97% mit Auch Neal und Appelbaum sahen unter 274 Fällen nur 9 = kaum 3% genesen, Long und Bliss berichten, daß von 37 Kranken im John Hopkins Hospital zu Baltimore alle gestorben sind! Jauerneck und Gueffroy erbrachten den Nachweis, daß Prontosil solubile wie auch Prontosil rubrum und Prontalbin in den Liquor ubergehen, besonders bei eitriger Meningitis, während bei seröser Meningitis nur nach sehr hoher Dosierung die Blut Liquor Schranke durchbrochen wurde Von 7 schweren Fallen von Streptokokkenmeningitis wurden 2 geheilt Es handelte sich um sekundare Meningitiden als Komplikation von Ohreiterung Jetzt ist die Letalitat der Streptokokkenmeningitis, z B nach Neal auf 20% herabgedruckt, Appelbaum konnte 1937 durch Prontosilbehandlung von 26 Fallen 21 vollig heilen! Er verwendete kombinierte intramuskuläre und perorale Verabreichung von Prontosil solubile und Prontalbin, ersteres alle 4 Stunden 5—10 ccm i m, letzteres alle 4 Stunden 0 3—0,9 g Auch Long und Bliss verlangen große Dosen von S A, um die Konzentration im Blute und damit auch im Liquor rasch zum Ansteigen zu bringen, die Konzentration im Liquor soll etwa 10—12 mg% Sulfonamid betragen Nebenbei soll naturlich die entlastende Lumbalpunktion oftmals wiederholt werden, ebenso ist ein gleichzeitig bestehender Herd im Gehororgan oder in den Nebenhohlen chirurgisch anzugehen Frazer sowie Anderson teilten sehr eindrucksvolle Heilungen von Streptokokkenmeningitis bei Jugendlichen mit Die Streptokokkenmeningitis ist jedenfalls ein außerordentlich dankbares Objekt der Chemotherapie! Saeker hat aus der Weltliteratur 54 Falle zusammengestellt, von welchen 42 (meist unter Behandlung mit S A intramuskular) heilten (Literatur daselbst)

Debré und Marie ruhmen das S A Praparat „1162 F" (P A) als sehr wirksam von 1937 bis Mitte 1938 wurden in 18 Monaten 63 damit behandelte und geheilte Falle von Streptokokkenmeningitis beobachtet

Mitchell und seine Mitarbeiter behandelten 6 Falle von Meningitis durch Streptococcus *viridans* 2 mit S P Behandelte sowie ein mit Sulfanilamid, S P, Uliron und tiefer Rontgenbestrahlung Behandelter heilten aus 3 mit Sulfanilamid Behandelte starben Bei aller Vorsicht kann die Genesung von 2 dieser Patienten auf die per os erfolgte Behandlung mit S P bezogen werden

Kirchner sah bei einem 3jährigen Knaben mit Meningitis durch hämolytische Streptokokken unter Eubasin (3mal täglich 1 Tablette) Verschlechterung. Nach 7tägiger Albucidkur war der Erfolg noch nicht ganz befriedigend, wurde es aber nach 14 Tage lang fortgesetzter Spülung des Lumbalsackes mit größeren Mengen von Kochsalzlösung.

Reid und Lipscomb konnten ein 17jähriges Mädchen im August 1937 durch Sulfanilamid von einer Streptokokkenmeningitis, im Mai 1939 durch Sulfapyridin (teils i. m., teils per os, insgesamt 68,5 g) von einer Pneumokokkenmeningitis heilen.

Vielleicht noch besser als mit den genannten Substanzen sind die Behandlungsergebnisse bei der Streptokokkenmeningitis nach Unterberger mit Tibatin (früher als Eupatin bezeichnet), er kombinierte die i. v. Zufuhr von Tibatin mit Prontosil per os.

Hanley und Golenternek verabreichten bei 150 Fällen von konservativ behandelter Puerperalsepsis 75 Patienten zusätzlich mit P. A., 75% der mit P. A. behandelten Gruppe zeigten Besserung und abgekürzten Krankheitsverlauf.

Die Universitätsklinik Lausanne sieht auf Grund der mit der S. A.-Therapie erzielten Ergebnisse in der Sulfonamidtherapie die mächtigste Waffe, die zur Bekämpfung der puerperalen und gynäkologischen Infektionen zur Verfügung steht (Etienne, de Meuron).

Zahlreiche Mitteilungen der Weltliteratur befassen sich mit der chemotherapeutischen Beeinflussung des **septischen Aborts und des Puerperalfiebers**. Nach den vielen Enttäuschungen, welche der Kliniker gerade auf diesem Gebiete von einer Unzahl hochgepriesener Mittel und Verfahren im Laufe der Jahrzehnte erleben mußte, wird man verstehen, wenn er bei der Beurteilung neuer Mittel vorsichtig sein wird. Es hat denn auch nicht an Stimmen gefehlt, welche einen Erfolg überhaupt bestreiten. Gewiß soll man daran denken, daß der Prozentsatz der sog. Spontanheilung bei Sepsis etwa 25% beträgt (W. Schultz), und einzelne Statistiken ergeben tatsächlich nur eine geringe Wirkung. So berichtet H. D. Müller aus der Greifswalder Frauenklinik über 398 fieberhafte Erkrankungen, von welchen 154 mit Prontosil behandelt wurden — ohne wesentlichen Erfolg, der auch bei 59 leicht bis hochfieberhaften Fehlgeburten sowie bei Kindbettfieber nicht zu verzeichnen war. Dagegen zeigt eine Reihe von englischen, amerikanischen wie auch deutschen Statistiken doch eine wesentliche Herabsetzung der Sterblichkeit unter Verabreichung großer Dosen von P. A. bzw. Prontosil. Insbesondere hat die *prophylaktische* Gabe von Prontosil grundsätzlich vor jeder Entbindung oder jedenfalls vor jedem größeren Eingriff bei einer Entbindung zu einer wesentlichen Herabsetzung der Letalität geführt. Colebrook, Gibberd u. a. vom Queen Charlotte Hospital in London setzten bei Puer-

peralepsis die Mortalität von 18—29% auf 8—4½% herab, Rivett berichtet eine Senkung der Mortalitätsziffer bei schweren puerperalen Septikamien und Peritonitiden von jährlich 71% ohne Prontosil auf 27,4% seit Anwendung des Prontosil Die englischen und amerikanischen Gynäkologen verwenden im allgemeinen große Dosen Auch Haedicke (Berlin) gibt zunächst 5 Tage große Dosen, täglich 10 bis 20 ccm und mehr intramuskulär und 10 Tabletten Prontosil zu je 0,5 = 5 g, danach 3—5 Tage Pause, dann folgt ein erneuter 5tägiger Prontosilstoß Bei solcher in Intervallen selbst monatelang fortgesetzten Darreichung wurde niemals eine Schädigung gesehen Engelmann empfahl, bei schwerer Puerperalsepsis Prontosil als Klysma zu verabreichen Täglich Einlauf von physiologischer Kochsalzlösung, in welcher 20 Prontosiltabletten zu 0,3 g aufgeschwemmt wurden diese Einläufe wurden etwa 4 Tage lang wiederholt Als prophylaktische Dosis genugen naturlich kleinere Mengen, z B 4mal täglich 1 Tablette mehrere Tage lang

Benthin (Königsberg) weist darauf hin, daß es bei Pyämien schwer ist, im Einzelfall sich ein Urteil zu bilden — auch ohne Therapie kann jeder Schüttelfrost der letzte sein! 22 Abortfälle, die er längere Zeit mit Prontosil behandelte, entfieberten rasch und überstanden die spätere Ausräumung ohne jede Nacherkrankung Er bemerkt aber, daß dieser auf den ersten Blick sehr erfreuliche Erfolg bei Hunderten von anderen Fallen auch ohne Prontosil erreicht wurde (vgl auch Bingold, oben S 240)

In einer neueren Arbeit uber Ergebnisse und Richtlinien der Prontosilbehandlung septischer Zustände weist Benthin darauf hin daß bei septischer allgemeiner Infektion von Frauen die Heilungsziffer ohne Prontosil 50%, mit Prontosil 80% betrug, bei Pyamie, ebenso bei Mischinfektion sei die Wirkung nicht so offensichtlich Sie richtet sich vor allem auf die Streptokokken und ist nur möglich, wenn die Abwehrkräfte des Körpers noch voll mobilisiert werden können, also früh und in genügender Dosis verabreichen! Nebenbei Blutübertragung, Zufuhr von Traubenzucker, evtl Dauertropf oder auch Tibatin (2mal täglich 20—40 ccm i v oder auch i m)

Eine von Benthin in der Med Klin **1938** eingeleitete Aussprache uber das Prontosil zur Bekampfung septischer Zustände in der Gynäkologie hatte keine endgultige Klärung uber den Wert der Prontosiltherapie ergeben Eine klare Stellungnahme ist auch nur möglich bei einem großen, sorgfältig unterteilten Material, welches die Art der Infektionserreger ebenso berucksichtigt wie die Beurteilung des Allgemeinzustandes, den Blutbefund, das Fortgeschrittensein der Infektion und weiterhin genaue Dosierung und Zeitpunkt des Einsetzens der Prontosiltherapie berücksichtigt In Deutschland gibt es leider derartige umfassende Statistiken noch nicht

Aus England sowie aus Paris liegen solche schon vor. Colebrook berichtete 1938 nach 3jähriger Erfahrung mit Prontosil, daß die Mortalität bei der Puerperalsepsis von 20% auf 4,8% zurückging, nach Kenny betrug die Jahresmortalität 1931—36 22,8%, nach Einführung des Prontosil 1936—38 nur 5,7%.

Baird, Mitchie und Macdonald kommen neuerdings auf Grund ihrer Erfahrungen über Verhütung und Behandlung der Puerperalsepsis in Aberdeen zu dem Ergebnis, daß in einer gut geleiteten Frauenklinik das Auftreten von Streptokokkensepsis auf ein sehr geringes Maß reduziert werden könne. Die meisten Todesfälle von puerperaler Sepsis seien bedingt durch hämolytische Streptokokken der Gruppe A, die erst sekundär in den Genitaltraktus während der Entbindung gelangen, was verhütet werden kann durch Asepsis, Antisepsis, Gebrauch von Masken und Ausschluß aller Streptokokkenträger vom Kreißsaal. Die Sterblichkeit am Puerperalsepsis in der Entbindungsanstalt zu Aberdeen fiel im ganzen nach Einführung der S.A.-Therapie von 19,9 auf 9%, darunter für Sepsisfälle durch hämolytische Streptokokken in derselben Zeit von 19,2 auf 8,3%. Bei *leichter* Entbindung betrug die Sterblichkeit 12,7%, bei *schwerer* Entbindung 28,9% *vor* Einführung der S.A.-Behandlung, *nachher* 4,1% bei leichter und 12,8% bei schwerer Entbindung. Die Prognose der puerperalen Infektion mit hämolytischen Streptokokken ist also trotz S.A. bei schwerem Geburtstrauma nach wie vor schlecht.

Le Lorier (Paris) hatte 1935—36 bei 3690 Geburten ohne S.A.-Behandlung 12 Todesfälle = 3,2‰, darunter 3 Sepsisfälle = 0,81‰, dagegen 1937—38 bei 3390 Geburten mit S.A.-Behandlung (bei Beginn der Wehen 2 Tabletten S.A. alle 3 Stunden 5 Tage lang) 5 Todesfälle = 1,4‰, darunter 1 Sepsisfall, der bereits vor der Einlieferung bestand. Auffallend war auch der Unterschied in den Komplikationen nach der Entbindung: Brustlymphangitis trat 61 mal ohne — 36 mal mit S.A.-Behandlung auf, Nierenbeckenentzündung 72 bzw. 18 mal, Otitis 12 bzw. 1 mal.

Es dürfte sich also die prophylaktische Anwendung von Prontosil oder dessen Derivaten bei allen irgendwie schweren Entbindungen oder bei der Notwendigkeit geburtshilflicher Eingriffe oder bei erhöhter Infektionsgefahr empfehlen.

Neumann (Wien) empfahl vor kurzem zur Behandlung des Puerperalfiebers, richtiger wohl des Fiebers im Puerperium, eine Kombination von Prontosil (einige Tage lang 2 mal täglich 5—10 ccm i. m.) mit Detoxin (1 mal 10—20 ccm i. v.). Nach Zufuhr des letzteren Mittels erfolgte fast stets prompte Entfieberung. Mit Prontosil sollen die Streptokokken geschädigt, mit Detoxin erledigt werden. Von 26 Kranken wurden 24 geheilt. Es handelte sich meist um fieberhafte

Fehlgeburten, die einzige Kranke mit wirklichem Puerperalfieber starb, sie war allerdings hoffnungslos eingeliefert worden

Leisner (Bregenz) hatte bei 3 Fallen von Puerperalsepsis Erfolg mit gleichzeitiger Injektion von taglich 2mal 10 ccm Prontosil und 2mal 5 ccm Solvochin Kalzium 3 Tage lang durchgefuhrt

Gunstige Erfahrungen mit Tibatin berichtet Palmrich (Salzburg) bei 5 schweren Fällen von Wochenbettfieber im Zuge einer Endemie (14 Wöchnerinnen, wovon 5 unter Erscheinungen einer foudroyanten Streptokokkensepsis starben Bei den Obduktionen wurden hämolytische Streptokokken nachgewiesen) Blutkulturen intra vitam wurden anscheinend nicht gemacht Die verabreichten Tibatinmengen (2—4 g taglich i v) waren verhaltnismaßig klein

In der Frauenklinik *Wels* sah Aigner gunstige Erfolge durch Tibatin (täglich 1—2mal 3—4 g i v) bei 12 fieberhaften Aborten 2 schweren Wochenbettfiebern 3 septischen Mastitiden und anderen fieberhaften Erkrankungen nach Abort oder Wochenbett Ob es sich allerdings in allen diesen Fällen um eine wirkliche „Sepsis“ gehandelt hat ist nicht sicher erwiesen

Nach Ostendorf (Essen) erwies sich Tibatin als zuverlässigstes Mittel im Kampf gegen die schwerste Puerperalsepsis Er beobachtete keine Vergiftungserscheinungen keine Thrombosierung der Venen und weist darauf hin daß das Mittel notfalls auch i m oder s c gegeben werden kann Es schadigt den Saugling nicht

Nach einem kriminellen Abort mit dreifacher Uterusperforation und Streptokokkenperitonitis die erst 4 Tage nach dem Eingriff zur Behandlung kam erzielte Geissler durch Uterusexstirpation, Verabreichung von 40 ccm Peritonitisserum und Tibatin (5 ccm intraperitoneal später noch 6mal je 5 ccm i v) Heilung

Hernuss (Klagenfurt) sah bei 75 infektionsgefahrdeten geburtshilflichen Fallen, die prophylaktisch S A erhalten hatten, nur 5mal febrilen Verlauf, wahrend 1938 von 71 ahnlichen Fällen ohne S A Prophylaxe 19 febril und einer septisch verliefen

Bei 16 Fallen puerperaler Infektion welche teils i v teils peroral Eubasinum erhielten hatte Hold (Rendsburg) keinen Todesfall Er empfiehlt bei schweren Infektionen, besonders bei ausgeprägter Anämie, eine Mischspritze von Eubasinum mit Ce Ferro in 10% Traubenzucker i v

In einer neueren Arbeit weist Klaftenegger darauf hin daß er in den Jahren 1940 und 1941 unter Tibatintherapie keinen Exitus letalis zu verzeichnen hatte, wahrend in den Jahren 1930 bis 1939 durchschnittlich 8 Todesfälle an Puerperalsepsis jährlich vorkamen Er empfiehlt die hochdosierte Stoßtherapie wahrend der ersten 3 Tage morgens 4, mittags 3 und abends 3 g Tibatin

Klaftenegger (Linz), der Tibatin bei insgesamt 76 Fällen schwerer mit dauernder Bakterienstreuung in die Blutbahn einher

gehender Sepsis mit bestem Erfolg anwandte empfiehlt als geeignete Dosis zur Behandlung puerperaler Infekte von Tibatin morgens 3, mittags 2 und abends 2 g i v zu verabreichen Die Dosis kann aber auch auf 4 g morgens und je 3 g mittags und abends erhöht werden Eine hoch dosierte 3tägige Stoßtherapie ist gefolgt von einer reduzierten Dosis bis zur endgültigen Entfieberung Bemerkenswert ist daß Klaftenegger unter der Tibatineinwirkung eine beträchtliche Steigerung der lokalen Abwehr im Sepsisherd nachweisen konnte die bis zum Erlöschen des lokalen Entzündungsherdes ständig an Intensität zunahm ein Effekt der unter Prontosileinwirkung nicht feststellbar war

H Winzeler, der im Kanton spitäl Winterthur gut 200 geburtshilfliche und gynäkologische Fälle mit S Th behandelte weist auf die Schwierigkeiten hin, gerade bei gynäkologischen Fällen den Erfolg einer Behandlungsmethode objektiv zu beurteilen Fälle von wirklicher Puerperalsepsis sind außerordentlich selten nach Cordua etwa 1 5‰ so daß sie für statistische Beurteilung nicht in Frage kommen Bei „unberührten Geburten halt er eine Chemoprophylaxe für nicht nötig um so mehr aber bei irgendwie infektionsgefährdeten Bei letzteren wurden Gesamtdosen bis zu 60 g Cibazol ohne ernstliche Nebenerscheinungen verabreicht Gute Verträglichkeit keine Schädigung der Nieren des Blutbildes oder des ungeborenen Kindes Auch war niemals eine Schädigung des Neugeborenen durch den Cibazolgehalt der Muttermilch (selten mehr als wenige Milligramm) zu beobachten Der Eindruck der Cibazolprophylaxe war so günstig daß Winzeler dieselbe so früh wie möglich bei allen infektionsgefährdeten Geburten dringend rät

Die lokale Anwendung der Sulfonamide entsprechend ihrer Anwendung bei der Wundbehandlung (siehe Kapitel IV) hat Nölle auch bei septischen Aborten empfohlen nach Ausräumung der Fehlgeburt hat er 5—6 g Marfanil Prontalbin in den Uterus eingeführt Aber auch schon vorher bewährte sich die Einlage bei Verhaltung von infizierten Abortresten Der Muttermund soll genügend erweitert sein um ein schonendes Einführen zu gewährleisten Neben der lokalen Anwendung wurden in solchen Fällen auch noch MP Tabletten oral verabreicht Es bedeutet keine Komplizierung des operativen Eingriffs, wenn nach intrauterinen Maßnahmen (manuelle Placentalösung Curettage Austastung usw) eine Einlage von MP Puder vorgenommen wird Kiß und Nölle konnten feststellen daß sich die lokale Anwendung von Sulfonamiden bei Scheiden Dammrissen gut bewährte

Philipp (Kiel) hebt den Wert der S A Therapie in Geburtshilfe und Gynäkologie neuerdings wieder eindringlich hervor wobei er insbesondere auf die frühzeitige Behandlung der Gonorrhoe und damit

die Vermeidung der Adnexentzundung hinweist In allen Fallen, bei welchen eine Infektion zu befurchten ist, also fieberhaftem Abort Fieber bei vorzeitigem Blasensprung u a, sollte S A prophylaktisch verabreicht werden Eine allgemeine Prophylaxe bei *allen* Geburten hält Philipp fur uberflussig

Auf der Wiener Gynakologentagung 1941 legte Reichert die eindrucksvollen Zahlen des Deutschen Reichsgesundheitsamtes vor, aus welchen eine bedeutende Verminderung der Todesfälle nach Abort und Entbindung hervorgeht 1932 waren es noch 1200 Todesfalle im Jahr auf 1 Million Schwangerschaften, 1938 nur noch 400! Den großartigen Erfolg einer Verminderung der Aborttodesfalle um 1000, d h weit mehr als die Halfte, führt Reichert besonders in den letzten Jahren auf die Fortschritte der modernen Chemotherapie zuruck

Der Ruckgang der Todesfalle an Puerperalsepsis seit 1937 muß nach Heynemann auch bei großter Skepsis mit der Verabfolgung von S A in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden Er fordert daher die Anwendung der S A bei fieberhaften Geburten, Wochenbetten und Fehlgeburten, prophylaktisch bei allen operativen und lang dauernden Entbindungen und allen Ausraumungen von Fehlgeburten

Nicht unerwahnt sei, daß Kauffler den Heilwert des S A bei der fieberhaften Puerperalinfektion uberhaupt leugnet Er glaubt, aus seinem großen Beobachtungsgut (44312 Geburten und Fehlgeburten darunter 8393 von Puerperalinfektion) nachweisen zu konnen, daß spontane kritische Fieberanfalle mit anschließender Heilung sehr haufig sind so daß die nach Prontosilverabreichung beobachteten nur als Scheinerfolg zu werten seien Diese Ansicht ist jedoch durch die sorgfaltigen Reichs und Länderstatistiken von F Reichert sowie von S Koller widerlegt worden

Bei **Masern und Keuchhusten** sind S A *prophylaktisch* empfohlen von Thompson und Greenfield, besonders gegen Bronchopneumonie, sie gaben Kindern bis zu einem Jahr taglich 0,5 g, von 1—3 Jahren 0,75 g, von 3—5 Jahren 1,0 g, von 5—10 Jahren 1,5 g und von 10—15 Jahren 2 0 g — meist solange die Kinder im Hospital blieben Long und Bliss sahen gunstige Wirkung prophylaktischer S.A Verabreichung beim Ausbruch einer Milchepidemie von Streptokokkenangina, ebenso gaben sie allen Kranken mit rheumatischen Herzkrankheiten vor Zahnbehandlung oder Tonsillektomie S A, um von vornherein die Moglichkeit der Entwicklung von subakuter bakterieller Endokarditis abzuschneiden

Diese prophylaktische Verabreichung von Prontosil bei der Sanierung von **Herdinfekten** hat Slauck besonders warm empfohlen Seit

mehr als einem Jahr verabreichen auch wir allen unseren Kranken bei welchen eine Mandeloperation oder Zahnbehandlung zwecks Ausschaltung eines Fokus vorgenommen werden soll, einige Tage vorher 3mal täglich 1—2 Tabletten Prontosil, eventuell kombiniert mit je 0 1—0,25 g Pyramidon Es gelingt zweifellos auf diese Weise Keime oder deren Toxine oder Allergene von vornherein abzufangen

Auch in der **zahnarztlichen Praxis** empfiehlt sich bei jeder Behandlung fokaler Infektionen bei Wurzelbehandlung, Wurzelspitzenresektion und Extraktion schon einige Tage zuvor Prontosil zu verabreichen, um möglichst eine Streuung seitens des Primarherdes zu vermeiden Nach der Operation soll Prontosil noch etwa 8 Tage weiter genommen werden R Müller (Münster) hat mit dieser Behandlung beste Ergebnisse erzielt

Stöger verwendete Pyrimal und Globucid zur Allgemeinbehandlung bei Unterkieferfrakturen bei akuten Periodontitiden bei Mundbodenphlegmonen ferner prophylaktisch bei Wurzelspitzenresektionen Gebißsanierungen Extraktion von Weisheitszähnen usw Hess empfahl die Sulfonamide zur konservativen Behandlung der Wurzelerkrankungen

Ob es gelingt auf den **Gelenkrheumatismus** durch fruhzeitige Prontosilverabreichung gunstig einzuwirken laßt sich zur Zeit noch nicht sicher überblicken Thomas France und Reichsmann (Baltimore) verabreichten im Verlauf von zwei Wintern 55 Personen die nach ihrer Vorgeschichte zu Gelenkrheumatismus neigten dauernd P A und zwar uber 7 Monate hin täglich etwa 1 g Schadigungen traten nicht ein, keiner der Patienten hatte eine stärkere Attacke von akutem Gelenkrheumatismus oder von Streptokokkeninfektion, so lange er das Mittel nahm Dagegen erkrankten von 67 Kontrollpatienten 10%, darunter 4 mit stärkeren Anfallen von Gelenkrheumatismus, einer mußte wegen Streptokokkeninfektion ins Krankenhaus verbracht werden 3 weitere zeigten akute Krankheitserscheinungen die vielleicht rheumatischen Charakter hatten 4 Patienten dieser Gruppe starben 1 an akutem rheumatischem Fieber 2 an subakuter bakterieller Endokarditis Naturlich ist die Zahl der Fälle zu gering, um sicher beweisend zu sein Immerhin ermutigt das Ergebnis zu weiteren Versuchen in dieser Richtung durch Kupierung der Tonsillitis die „rheumatische Infektion" zu verhuten

Coburn und Moore empfahlen ebenfalls zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers kleine Dosen 1—2 g P A täglich uber längere Zeiträume

Der *Gelenkrheumatismus* selbst das rheumatische Fieber", wird nach Long und Bliss durch S A weder günstig beeinflußt noch bei prophylaktischer Verabreichung sicher verhütet

So sah ich vor kurzem bei einem 15jährigen Jungen welcher wegen Angina follicularis am 5 Krankheitstag aufgenommen und mit 6mal 0 5 g Prontosil 3 Tage lang behandelt wurde, am 14 Krankheitstag einen mittelschweren Gelenkrheumatismus mit Endokarditis auftreten Heilung nach Tonsillektomie Die Prontosiltherapie hat in diesem Fall wohl zu spät eingesetzt.

H Gram (Kopenhagen) gab bei Febris rheumatica *5 Tage lang täglich 4mal 1 g Na Salizylat + 1 g Uliron Durchweg* wurden die Kranken *nach 5 Tagen fieberfrei* 65% der so behandelten Kranken waren auch innerhalb 1 Woche schmerzfrei Wurde nur Na Salicylat (4 oder 6 g täglich) gegeben waren die Patienten auch nach 14 Tagen noch subfebril

Fenz hat zur Prophylaxe des Rheumatismus Prontosil empfohlen Bei *chronischen Infektarthritiden* sollte ein Versuch mit Prontosil, *per os oder intramuskulär, nicht versäumt werden* In manchen Fällen, die jeder anderen Behandlung trotzten, konnte noch Heilung oder wenigstens Besserung erzielt werden

Gantenberg und Thimme fanden im Prontosil ein wertvolles Mittel zur Behandlung der chronischen und akuten Infektarthritis 8 I alle wurden wesentlich gebessert, zum Teil sogar auffallend schnell geheilt Bei einem Kranken mit akutem rückfälligem Gelenkrheumatismus der großen Gelenke waren nach 5tägiger Prontosilzufuhr intravenös und peroral alle Beschwerden verschwunden Ähnlich günstig *reagierte ein akuter Anfall von rückfälligem Gelenkrheumatismus* mit Erythema nodosum

Dagegen blieb ein echter akuter Gelenkrheumatismus bei einem zuvor völlig gesunden Soldaten auf Prontosilbehandlung völlig unbeeinflußt (4 Tage lang je 20 ccm Prontosil intravenös und Tabletten per os), Pyramidonbehandlung führte innerhalb weniger Tage zur Heilung Es konnte dies dafür sprechen, daß der echte akute Gelenkrheumatismus nicht durch gewöhnliche Streptokokken verursacht also auch durch Prontosil nicht beeinflußt wird

Auch v Domarus empfiehlt das Prontosil bei chronischen Infektarthritiden

Frimberger hat 1940 über provokatorische Wirkung des Prontosil bei Gelenkrheumatismus berichtet Es erfolgt oft sehr bald nach Prontosilverabreichung ein Rückschlag, häufig mit heftigen Schmerzen und Fieber, oft gefolgt von wesentlicher Besserung Solche Prontosilstöße seien zu vergleichen mit einer Malaria oder Pyriferkur bei anderen Krankheiten

Um die Prontosilwirkung möglichst zu sichern empfiehlt Frimberger höchstmögliche Dosen, etwa bis zu 12 Tabletten Prontosil bzw entsprechende Mengen von Prontosil solubile, jeweils 3—4 Tage u U öfters wiederholt, daneben stets Pyramidon (2—3 g) oder Natr salicyl (6—10 g) zur Dämpfung der durch Prontosil eventuell ausgelösten Provokationserscheinungen

Bei akuter hämorrhagischer Glomerulonephritis verabreichten Williams Longcope und Janeway S.A mit dem Erfolg, daß in der Behandlungsgruppe Ödeme und erhöhter Blutdruck schneller zurückgingen und mehr Heilungen zu verzeichnen waren als in einer nicht mit S A behandelten Kontrollgruppe Der Antistreptokokken lysintiter verhielt sich in beiden Gruppen etwa gleich Es waren unter S A Behandlung keine Anzeichen dafür vorhanden daß diese Behandlung irgendwelche schädlichen Nebenwirkungen gehabt hätte

Literatur

Aigner Wien med Wschr 194? 6
Anderson J amer med Assoc 108 1591 (1937) Lancet 1939 II 2o7
Andrews, C T Brit. med. J 1940 Nr 41?2 5
Appelbaum The Laryngo cope 48 482 (19.8)
Baird Mitchie und Macdonald Lancet 1939 II 148
Barnett Hartmann Perley Ruhoff J amer med A oc 112 518 (1939)
Barth D M W 1943 I 92
Becker Kinderärztl Praxis 1941 26o
Benthin Med Klin. 1938 1347 u. 14 5 Münch med Wschr 1941 165
Bickel Schweiz med. Wschr 1943 580
Bickel und Mozer Rev méd Suisse rom. 61 474 (1941)
Bierman und Baehr J amer med. Assoc 116, ?9?? (1941)
Bingold K. Med Klin 1941 II 816.
Boatman Lancet 1941 I 76
Bowers J amer med Assoc 115 178 (1940)
Brandenburg K. Med Klin 1941 513
Bresgen Klin Wschr 1940 118?
Brown Brit. med J 1937 1157
Capps Ann int. Med 13 280 (1939)
Christie A. J amer med Assoc 115 1357 (1940)
Clark Lancet 1937 Nr 594? 13o J amer med. Assoc 112 719 (1939)
Colebrook Purdie Lancet 1937 Nr 5961 1?37 Lancet 1?37 Nr 5962 1?91
Coburn und Moore zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide New York Macmillan Comp 1939
Colebrook Lancet 1938 II, 19?5
Colebrook Kenny und Mitarbeiter Lancet 1936, 1219 1938 199
Debré und J Marie Schweiz med Wschr 1938 II 134?
Doane J C Ref Zbl inn Med. 107 406
v Domarus Dtsch med Wschr 1940 197
van Dongen Vlaamsch Tijdschr Mondheelk. 1942 Nr 2 100
Ellis Lancet 1938 II 15?1
Emmrich Münch med. Wschr 1942 II 1096
Engelmann und Schuler Zbl Gynäk 1938 III 2558
Fenz Med. Klinik 1941 ?01 Wien klin Wschr 1941 648 Kinderärztl Praxis 194? 138
Frazer Brit. med J 1937 10?3
Frimberger Med. Welt 1940 319 Z Rheumaforsch 1940 36?
Fulghum U S Naval Med Bull Bd 36 58 (1938)
Gantenberg und Thimme Med. Welt 1935 1009
Garkisch Münch med Wschr 1940 II 748
Geissler Dtsch med. Wschr 1942 II 1009

Gerlach Zschr f Hals Nasen Ohrenheilkunde 45 428 (1940)
Gibberd Brit med J 1937 695
Gram Tidsskr norske Laegeforening 1939 Nr 12
Gray J amer med Assoc 105 92 (1935)
Gsell Schweiz med Wschr 1943 623
Haedicke Med Klin 1938 II 1333
Haferland Arch klin Chir 202 580 (1941)
Hageman und Blake Quart J Pharmac 11 329 (1938)
Hanley und Golenternek Journ Surg Obst. Gyn 47 137 (1939)
Herrell und Brown J amer med. Assoc 116 179 (1941)
Hernuss Münch med Wschr 1941 II, 1264
Heyman, J J amer med Assoc 114 2373 (1940)
Heynemann Zbl f Gyn 1943 641
Hoare Lancet 1939 I 76
Hoffmann Presse méd 1941 35
Hold Med Welt 1943 277
Horan und French Brit. med J 1938 II 942
Huber Munch med Wschr 1937 II 1257 Kinderärztl Praxis 1938 175
Hussey, H H M Ann Distr of Columbia 6 275—276 (1937)
Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 II 1544
Kammerer Munch med Wschr 1941 I 630
Käuffler Zbl f Gyn 70 273 (1943)
Kelson und White J amer med Assoc 113 1700 (1939)
Kenny Brit med J 1939 297
Kerschensteiner Diss Königsberg Zur Tibatinbehandlung der Sepsis lenta
Kirchner Med Welt 1940 1221
Kiss Zbl f Gynäkologie Bd 66 1031 (1942)
Klaftenegger Zbl Gynäk 66 (1942)
Klaftenegger Wien klin Wschr 1943 S 106 und 129
Klahn Munch med Wschr 1938 I 834
Klee und Romer Dtsch med Wschr 1935 I 235
Koller Zbl f Gyn 1943 1052 und Schweiz med Wschr 1943 619
Kolmer Brown Rule Journ Pharm exp Ther Bd 61 253 (1937) Journ Lab a Clin Med *1938* 164
Ladd Botsford und Curnen J amer med Assoc 113 1455 (1939)
Leisner Z arztl Fortbild 1941 239
Leitinger Schnetz Umrath Med Klin 1941 647
Loeschke E Med Klinik 1942 13
Le Lorier Liège méd 1939 414
Lian und Frumusan Bull Soc méd Hop Paris III 56 47—53 (1940)
Lichtman und Bierman J amer med Assoc 116 286 (1941)
Major R H und L H Leger J amer med Assoc 111 1919—1920 (1938) J Kansas med Soc 40 324—325 (1939)
Major R H. Amer J med Sci 199 759 (1940)
Manson Bahr Philip und F G Wood Practitioner 141 221—226 (1938)
de Meuron Helv med Acta 9 793 (1942)
Meyer W Munch med Wschr 1941 II 758
Mitchell und Mitarbeiter Amer J med Sci 200 75 (1940)
Muller E W Med. Klin 1939 I 604
Muller, H D Dtsch med Wschr 1936 972
Müller R Dtsch zahnärztl Wschr 1938 Nr 46 1085
Neal J amer med Assoc 111 1453 (1938)
Neumann Wien klin Wschr 1941 269

Nölle Zbl. f Gyn 67 290 (1943)
Ostendorf Münch med. Wschr 1942 II 472
Palmrich Wien klin. Wschr 1941 691
Pfaffenbichler Wien klin Wschr 1938, 1193
Pfaundler M. v Münch med Wschr 1937 I 30
Philipp Dtsch. med. Wschr 1941 974
Pohl Med Klin 1939 346
Ravina, André Bull Soc méd Hôp Paris 55 40—41 (1939)
Reichert Gynäkol Tag Wien 1941
Reichert Die Gesundheitsführung März 1942
Reid und Lipscomb Brit. med J 1940 802
Rivett Lancet 1937 447
Runge Hals Nasen Ohrenarzt 32 H 9/3 (1941)
Saeker Klin Wschr 1939 Nr 34/35
Sako und Mitarbeiter J amer med. Assoc 111 995 (1936)
Schittenhelm Med Klinik 1941 1094
Schmidt W Therapie der Gegenwart 1944
Schneider Dtsch med Wschr 1941 II 773
Schranz Münch med Wschr 1935 I 419
Schultz Zbl Gynäk 1937 2052 Münch. med Wschr 1938 1537
Schulz W Dtsch. Militärarzt 1939 13
Slauck Herderkrankungen und Zahnarzt 1940 Med Welt 1941 1336
Smith zit bei Long und Bliss The clinical use of sulfonamide New York Macmillan Comp 1939
Soehring Zbl Chir 1941 Nr 10 434
Solomon N Y State J Med 41 45 (1941)
Solway L J und H G Pritzker Canad med. Assoc J 40 543—546 (19 J)
Spink W W und F H. Crago Arch int. Med 64 ?8—248 (1939)
Stewart Bates Swain Lancet 1939 Nr 6032 280 Brit med Journ 1940 Nr 4139 7 2
Stöger Dtsch. Zahnärztl Wschr 46 151 (1943)
Ström Acta pediatr 23 333 (1939)
Thomas France und Reichsmann J amer med. Assoc 116 551 (1941)
Thompson Greenfield Lancet 1938 Nr 6009 991
Toennis Dtsch med Wschr 1940 57
Unterberger Arch Ohr usw Heilk 149 81 (1941) Wien klin Wschr
War Office Memorandum Lancet 1939 II 1039 1941 24?
Whitby Lancet 1938 Nr 6011 109? Brit. med Journ 194? 731
Welch F E und A P Southwood Med J Austral 1 392—394 (19?9)
White Parker Journ Bact. Bd 38 549 (1939)
Williams Longcope Janeway Amer Journ med Sci 203 157 (1942)
Winzeler H. Schweiz med. Wschr 1941 217 [(1942)

II Infektionen durch Staphylokokken

Unter den Staphylokokkeninfektionen besitzen die der äußeren Haut wegen ihrer besonderen Häufigkeit die größte Bedeutung Einer Allgemeinbehandlung sind vordringlich jedoch nur diejenigen zuzuführen von denen besondere Komplikationen drohen Das sind vor allem die Lippen und Nasenfurunkel bei denen durch Ausbrei

Gerlach Zschr f Hals Nasen Ohrenheilkunde **45** 428 (1940)
Gibberd Brit med J **1937** 695
Gram Tidsskr norske Laegeforening **1939** Nr 12
Gray J amer med Assoc **105** 92 (1935)
Gsell Schweiz med Wschr **1943** 623
Haedicke Med. Klin **1938 II** 1333
Haferland Arch klin Chir **202** 580 (1941)
Hageman und Blake Quart J Pharmac **11** 329 (1938)
Hanley und Golenternek Journ Surg Obst Gyn **47** 137 (1939)
Herrell und Brown J amer med Assoc **116** 179 (1941)
Hernuss Münch med Wschr **1941 II** 1264
Heyman J J amer med Assoc **114** 2373 (1940)
Heynemann Zbl f Gyn **1943** 641
Hoare Lancet **1939 I** 76
Hoffmann Presse méd **1941** 35
Hold Med Welt **1943** 277
Horan und French Brit. med J **1938 II** 942
Huber Munch med Wschr **1937 II** 1257 Kinderärztl Praxis **1938** 175
Hussey H H M Ann Distr of Columbia **6** 275—276 (1937)
Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr **1937 II** 1544
Kämmerer Munch med Wschr **1941 I** 630
Käuffler Zbl f Gyn **70** 273 (1943)
Kelson und White J amer med Assoc **113** 1700 (1939)
Kenny Prit med J **1939** 297
Kerschensteiner Diss Königsberg Zur Tibatinbehandlung der Sepsis lenta
Kirchner Med Welt **1940** 1221
Kiss Zbl f Gynäkologie Bd 66 1031 (1942)
Klaftenegger Zbl Gynäk **66** (1942)
Klaftenegger Wien klin Wschr **1943** S 106 und 129
Klahn Munch med Wschr **1938 I** 834
Klee und Römer Dtsch med Wschr **1935 I** 235
Koller Zbl f Gyn **1943** 1052 und Schweiz med Wschr **1943** 619
Kolmer Brown Rule Journ Pharm exp Ther Bd 61 253 (1937) Journ Lab a Clin Med 1938 164
Ladd Botsford und Curnen J amer med Assoc **113** 1455 (1939)
Leisner Z arztl Fortbild **1941** 239
Leitinger Schnetz Umrath Med Klin **1941** 647
Loeschke E Med Klinik **1942** 13
Le Lorier Liège méd **1939** 414
Lian und Frumusan Bull Soc méd Hôp Paris III **56** 47—53 (1940)
Lichtman und Bierman J amer med Assoc **116** 286 (1941)
Major R H und L H Leger J amer med Assoc **111** 1919—1920 (1938) J Kansas med Soc 40 324—325 (1939)
Major, R H Amer J med Sci **199** 759 (1940)
Manson Bahr Philip und F G Wood Practitioner **141** 221—226 (1938)
de Meuron Helv med Acta **9** 793 (1942)
Meyer W Munch med Wschr **1941 II** 758
Mitchell und Mitarbeiter Amer J med Sci **200** 75 (1940)
Muller E W Med Klin **1939 I** 604
Müller H D Dtsch med Wschr **1936** 972
Müller R Dtsch zahnärztl Wschr **1938** Nr 46 1085
Neal J amer med Assoc **111** 1353 (1938)
Neumann Wien klin Wschr **1941** 269

Erfolge bei Osteomyelitis durch Anwendung von Neo Uliron ganz wesentlich verbessern

Erfolge bei der akuten Osteomyelitis mit Uliron beschrieben Mitchell u a Eine geradezu wunderbare Heilung bei einem Fall von chronischer Osteomyelitis beschrieben Pusch und Sandmayr (Bad Rappenau)

Der 40jährige Kranke war wegen linksseitiger Koxitis mit Fistelbildung über ein dutzendmal operiert worden und bot das Bild unrettbaren Siechtums die Eiterabsonderung war so stark und stinkend daß es niemand in seinem Zimmer au hielt Körpergewicht 39 kg Blutsenkung stark erhöht auf 80 bzw 106 mm Temperatur 38° Als letztes verzweifeltes Mittel wurde durch 3 Tage 10 Tabletten Euba inum späterhin durch 9 Tage 3mal 2 Tabletten Cibazol verabreicht Schon nach einer Woche Rückgang der Schmerzen und der Fistel sekretion die schließlich völlig aufhörte Nach 3½ Monaten wurde der Kranke in ausgezeichnetem Allgemeinbefinden entlassen Körpergewicht 49 kg Blutsenkung 4 mm, normale Temperatur Fistelabstrich hatte Staphylokokken ergeben

Lenormant hat 19 Fälle von chronischer Osteomyelitis meist nach Kriegsverletzungen, neben der chirurgischen Behandlung mit Sulfonamiden behandelt und war mit dem Erfolg sehr zufrieden Prontalbin (1162 F ') wurde nach der Sequestrotomie sowie bei jedem Verbandwechsel als Pulver in die Wunde gestreut und nur dann oral gegeben wenn die Wunde primär zugenäht wurde Dies geschah in 3 Fällen die per primam heilten

Stotz prüfte den Wert der lokalen Sulfonamidtherapie bei Muskelplastiken wegen Osteomyelitis und zwar aus dem Grund weil der Krankheitsverlauf sich nach solchen plastischen Operationen als sehr gleichartig herausgestellt hatte und somit eine gute Beurteilungsmöglichkeit fur den Wert einer neuen Therapie ergab Stotz konnte durch die örtliche Sulfonamidbehandlung mit Marfanil Prontalbin Puder eine sehr eindrucksvolle Verbesserung des Heilungsverlaufes erzielen Seitdem bei solchen Muskelplastiken das ganze Operationsgebiet mit M P Puder beschickt wurde war der postoperative Verlauf ein ganz anderer Bei gleicher operativer Technik wurde das Pulver sowohl in die osteomyelitische Knochenhöhle vor Einlegen des Muskels als auch in die ganze Gewebsschichten vor der Hautnaht dick eingestreut Bei diesem Vorgehen trat keine nennenswerte Temperatursteigerung auf die Operationswunden blieben gewohnlich völlig reizlos und sahen oft wie eine aseptische primar heilende Wunde aus Die Mehrzahl der Operationswunden kam so wesentlich rascher zur völligen Ausheilung als fruher Nachdem sich die örtliche S A Behandlung bei der operativen Therapie der Osteomyelitis so bewährt hatte wurden auch zahlreiche andere infizierte und infektionsverdachtige Wunden in gleicher Weise behandelt z B Handverletzungen mit Freilegung fast aller Beugesehnen bei denen man es fruher ohne

tung der Entzündung und Übergreifen auf die Vena angularis und Vena ophthalmica und Fortleitung auf den Sinus cavernosus besondere Gefahren drohen und bei denen man ja längst von einem grundsätzlichen aktiven chirurgischen Eingreifen abgekommen ist Bei diesen soll stets ein energischer S A Stoß erfolgen Hutteroth gibt an daß er bei dieser prognostisch stets vorsichtig zu beurteilenden Erkrankung seit Durchführung dieser Therapie bisher niemals mehr eine Kavernosusthrombose gesehen hat außer in den Fällen, die bereits mit septischen Erscheinungen und den Zeichen der Thrombose in die Klinik eingeliefert wurden Unkomplizierte Naseneingangs und Lippenfurunkel werden außer der allgemeinen Sulfonamidbehandlung — 3—4mal täglich 2 Tabletten S Th, Marfanil Prontalbin, Globucid, Debenal oder Pyrimal — auch noch lokal mit einer 5% Eleudron resp Cibazolsalbe behandelt Bei bereits komplizierten Fällen dürfte es nach Hutteroth unter Heranziehung der S A Therapie heute nicht mehr fast aussichtslos erscheinen, die Radikaloperation einer Kavernosusthrombose nach dem Vorgehen von Claus vorzunehmen, ohne Zweifel werden hier die in den Sulfonamiden liegenden Möglichkeiten bestimmend dazu beitragen, eine früher fast aussichtslos angesehene Situation in Zukunft nicht mehr als operativ unangreifbar anzusehen

Budde berichtet über Heilung eines Lippenfurunkels mit multiplen metastatischen Abszessen und bronchopneumonischen, offenbar auch metastatischen Herden mit Pyrimal Auch bei der metastatischen prognostisch stets ernst zu nehmenden Parotitis sah Budde Gutes von der S A Therapie

Bei der durch Staphylokokken verursachten akuten **Osteomyelitis** ist von verschiedener Seite ein guter Erfolg berichtet worden Schranz und Angelberger hatten deutliche Besserung nach Verabreichung von Prontosiltabletten, während Junck von der Wirksamkeit des Prontosil bei Staphylokokkeninfektionen, insbesondere bei Osteomyelitis weniger überzeugt ist Maria Weidekamp behandelte insgesamt 64 Jugendliche, von denen 38 an einer mischinfizierten Knochentuberkulose und 26 an chronischer Osteomyelitis litten, mit täglich 3—6mal 0 3 g Prontalbin Auffällig war die schon in den ersten Tagen der Behandlung einsetzende Temperatursenkung, die allerdings nach einiger Zeit wieder einer subfebrilen Temperatur Platz machte In 26 Fällen war der Erfolg deutlich sichtbar, darunter bei 4 Fällen erstaunlich gut In 23 Fällen wurde ein genügender, in 7 Fällen kein Erfolg erzielt Bei einer Osteomyelitis, deren pathologisch anatomische Regeneration beginnt scheint nach Weidekamp Prontosil die klinische Heilung zu fördern während frischere Osteomyelitiden weniger gut beeinflußt werden Sehr wahrscheinlich lassen sich die

lang Staphylokokkenbakteriämie bestand ohne anderen Herd als möglicherweise eine Endokarditis In einem Fall blieben die Staphylokokken 17 Monate im Blut und trotzdem erholte sich der Kranke In beiden Fällen hatte es sich um einen zu Gruppe C gehörenden Staphylokokkus gehandelt

Auch Leitinger und seine Mitarbeiter sahen bei einem Fall von Staphylokokkensepsis (positive Blutkultur), nachdem mehrfache Prontosil und Trypaflavinstöße versagten auf *Cibazol*stoß kritische Entfieberung und Heilung Ich selbst sah einen schweren Fall von *Staphylokokkensepsis* durch Eubasinum *nicht* beeinflußt

Der 50jährige Mann hatte vor 3 Wochen an Stacheldraht das linke Knie und den Unterschenkel verletzt, kleine Rißwunde Am 5 XI 1939 Fieber Erbrechen Schüttelfrost, Reißen im linken Bein Bruststiche links Am 7 XI traten rote schmerzhafte Flecke auf Am 15 XI etwa 9 Krankheitstag Aufnahme ins Krankenhaus schwerkrank Bild der Sepsis Fieber nicht sehr hoch Leukozyten 8700 mit 69% Segmentkernigen und 16% Stabkernigen Blutkultur Staphylococcus aureus Erhielt ab 16 XI bis 19 XI insgesamt 13 g Eubasinum Trotzdem zunehmender Verfall und Tod am 20 XI etwa 14 Krankheitstag Probepunktion aus einer Hautmetastase ergab dicken Eiter mit Staphylococcus aureus Keine Sektion

Sicher war in diesem Falle die verabreichte Menge von S P zu gering gewesen!

Eine Staphylokokkensepsis mit Endokarditis (Blutkultur positiv) sah ich dagegen vor kurzem bei einem 26jährigen Mann unter *großen* Dosen von S.A Derivaten völlig ausheilen Patient erhielt — ohne jede Nebenwirkung! — innerhalb von 2 Monaten (per os) insgesamt 110 g S P und 59 g S Th! Auch Löffler und Maier sahen eine kryptogenetische Staphylokokkensepsis nach 60 g S P i m sich bessern Zur Behandlung der Staphylokokkensepsis sind immer sehr große Dosen erforderlich, Collins und Hardy erzielten in 2 Fällen Heilung mit 232 resp 169 g S Th

Bei einer *otogenen Staphylokokkenmeningitis* konnte Saeker mit Eubasinum allein den letalen Ausgang am 16 Krankheitstag nicht verhindern Der 27jährige Kranke zeigte 14 Tage nach rechtsseitiger Radikaloperation das ausgesprochene Bild einer Meningitis Er erhielt in 9 Tagen neben großen Entlastungspunktionen insgesamt 25 g Eubasinum Trotz guter Liquorkonzentration an Eubasinum wurde der Prozeß nicht beeinflußt Kultur blieb stets positiv die Zellzahl des Liquors schwankte zwischen 2000 und 10000

H Gross hat in Gundels Ansteckenden Krankheiten das S Th und das Sulfamethylthiazol experimentell und klinisch als besonders wirksam empfohlen Er verweist auf eine Arbeit von Beling und Abbott welche 130 Patienten mit Staphylokokkenerkrankungen teils mit S Th teils mit Sulfamethylthiazol behandelt haben Das letztere war weniger gut verträglich (Nervenschädigungen, Anaemie

MP Puder nicht gewagt hatte, die stark zerfetzte und verschmutzte Wunde noch primar zu verschließen Im Verein mit einer sorgfaltigen Wundexcision konnte nunmehr durch zusatzliche MP Puderbehandlung glatte Abheilung bei völlig erhaltener Sehnenfunktion erzielt werden

Inwieweit eine **Allgemeininfektion** durch Staphylokokken mit den modernen chemotherapeutischen Mitteln zu beeinflussen ist, laßt sich zur Zeit noch nicht endgültig entscheiden Hieruber liegen nur vereinzelte Erfahrungen vor Fenton und Hodgkiss berichten uber Heilung einer Staphylokokkensepsis mit Sulfapyridin, bei dem 20jahrigen Kranken wurde eine von einem Abszeß ausgehende Sepsis auffallend gunstig beeinflußt und zur Ausheilung gebracht Wade teilt einen Heilerfolg bei Staphylokokkensepsis mit der Fall hatte zuvor auf *Uliron* nicht angesprochen, O Brien und McCarty sahen bei ihrem Fall einen geradezu dramatischen Krankheitsumschwung nach Sulfapyridin (zitiert nach Wurm)

Aus der Literatur hat Mendell 279 Falle von Staphylokokkenseptikamie und 35 eigene zusammengestellt Es ergab sich fur diese 314 Falle *eine Letalitat von 77%* *Die bisherigen Versuche*, mit Staphylokokkenantitoxin, bakteriophagen und verschiedenen chemischen Mitteln die Erkrankung zu beeinflussen, hatten wenig Erfolg Von den Sulfonamiden erwies sich S P dem Sulfanilamid uberlegen sowohl im Mauseversuch als auch in der Klinik Spink und Mitarbeiter haben unter insgesamt 100 Kranken, von welchen in 30 Fallen Staphylokokken aus dem Blutstrom gezuchtet wurden, 10 Kranke mit Staphylokokkenbakteriämie mit S P behandelt, 6 Kranke genasen — Neuerdings wird *Sulfathiazol* als besonders wirksam gegen die Staphylokokkeninfektion der Maus bezeichnet. Stirling hatte damit Erfolg auch Long ruhmte es 15 Kranke wurden von Spink und Hansen mit S Th behandelt, bei allen wurde das Blut steril nur 1 Kranker starb hinterher an myeloischer Leukamie, spater wurden nochmals 4 Kinder behandelt, von welchen 1 starb Sie bezeichnen S Th als das zur Zeit beste Mittel gegen Staphylokokkeninfektion dem S P deutlich überlegen Auch experimentell fanden Barlow und Homburger (zit nach Kolmer) das S Th und Sulfamethylthiazol wirksamer als S P und empfehlen die klinische Anwendung dieser Mittel in denselben Dosen wie S P

Hamburger und Ruegsegger (Cincinati) beobachteten im dortigen *General Hospital 1933—39* 27 Fälle von Staphylokokkenseptikamie mit nur 4 Genesungen Dagegen heilten von 12 aufeinanderfolgenden mit *Thiazolderivaten* oder Sulfanilamide (P A) behandelten Fällen nicht weniger als 8 die 4 gestorbenen hatten sämtlich eine Endokarditis Southworth (New York) berichtete kürzlich über günstige Wirkung von Sulfanilamid u S Th in 2 Fallen wo über 5 Monate

der Hände, die schon so weit fortgeschritten war, daß bereits eine chirurgische Amputation der Hände in Aussicht genommen war!

Die 5%ige Ulironsalbe (Stada) habe ich oft mit bestem Erfolg angewandt. Bei eitrigen Hauterkrankungen verwandte **Hrad** (Graz) eine 7—10%ige Albucid Eucerinsalbe zum Teil mit 5tägigen Stößen von 3mal 2 Tabletten Albucid peroral kombiniert. Im allgemeinen reicht die lokale Salbenbehandlung aus. In einer weiteren Arbeit hat **Hrad** sich ausführlicher über seine Erfahrungen bei 86 Krankheitsfällen von Pyodermie verschiedener Art geäußert. Er konnte in einem erheblichen Hundertsatz eine besonders rasche Heilung schwerer eitriger entzündlicher Veränderungen feststellen.

Literatur

Angelberger Wien med Wschr 1936 I 506
Barlow und Homburger Proc Soc exper Biol a Med 42 79. (1939)
Beling und Abbott Amer Journ Surg N Ser 53 219 (1941)
Bloch und Pacella J amer med Assoc 110 508 (1938)
Budde Med Welt 1944 38
Collins und Hardy Lancet 242 440 (1942)
Dietel und Kaiser J amer med. Assoc 115 601 (1941)
Domagk Z. klin Med 136, 167 (1939)
MacDonald J amer med Assoc 115 811 (1941) — Lancet 1940 I 1157
Fenton und Hodgkiss Lancet 1938 II 667
Fitch T S P Arch Pediat. 57 119 (1940)
Frankl Klin Wschr 1938 II 775
Goldberg S L und A Sachs J amer med Assoc 113 1639 (1939)
Grasreiner Med Welt 1938 1941
Gross Gundel Die ansteckenden Krankheiten 2 Auflage 1942 S 75
Hamburger M und I M Ruegsegger Ann int Med 14 1137 (1941)
Hrad Dermat. Wschr 1941 Nr 10
Hütteroth Sulfonamide in der Hals Nasen Ohrenheilkunde Verlag J A Barth Leipzig 1943
Jäger Dtsch med Wschr 1936 II 1831
Junck Dtsch med. Wschr 1936 734
Leitinger Schnetz Umrath Med Klin 1941 657
Lenormant Presse méd 1942 Nr 32 429
Löffler und Maier Schweiz med Wschr 1939 1268
Long P H J amer med. Assoc 114 870 (1940)
Manson Bahr ref Lancet 1939 I 1441
Mendell Arch int. Med 63 1068 (1939)
Mitchell Brit. med Journ 1938 1362
O Brien und McCarty Lancet 1938 II 118
Pusch und Sandmayer Münch med Wschr 1942 II 687
Sadusk und Nielsen J amer med Assoc 116 998 (1941)
Saeker Klin Wschr 1939 Nr 34 u 35
Schirp Landarzt 1939 S 5
Schranz und Angelberger Wien med. Wschr 1938 S 844
Seiler Schweiz med. Wschr 1939 I 387
Southworth H Ann int. Med 14 1180 (1941)
Spiller Z ärztl Fortbild. 1936 S 490

Cyanose) Die Letalität der Staphylokokkenseptikämie betrug 27%.

Über Genesung von Staphylokokkenmeningitis ist bisher kaum ein dutzendmal berichtet worden Bloch und Pacella erzielten durch S A Therapie Genesung Vor kurzem teilten Dietel und Kaiser Heilung eines Kindes mit Staphylokokkenmeningitis nach S Th Behandlung mit Auch sie schreiben dem letzteren eine besondere Wirkung auf die Staphylokokkeninfektion zu Ein von Sadusk und Nielsen soeben publizierter geheilter Fall (10jahriger Italiener, Staphylokokkenmeningitis nach Hirnoperation) beweist, daß das S Th auch in den eitrigen Liquor nicht sehr prompt ubergeht, es mußte deshalb gleichzeitig i v und intralumbal (30—40 ccm einer 0 1—0,5%igen Losung 2mal täglich) zugefuhrt werden

Eine Reihe von Autoren berichten günstige Einwirkung auf eine der häufigsten Staphylokokkeninfektionen der Haut, nämlich die **Furunkulose** Seiler hatte bei 5 Furunkulosen davon 4 Lippenfurunkeln, eklatanten Erfolg, Frankl behandelte 16 Furunkel und sah im Anfangsstadium auffallend gute Wirkung, besonders bei Furunkeln der Oberlippe Rascher Ruckgang von Rötung und Ödem, Abfall des Fiebers Auch bei 10 Fallen von Karbunkel beschleunigte Prontosil (3mal taglich 1 Tablette) die Heilung Rascheres Verschwinden der Infiltrationen schnellere Abgrenzung lebhaftere Einschmelzung und Abstoßung der nekrotischen Teile Schranz sah einen Oberlippenfurunkel ebenfalls unter Prontosil abheilen desgleichen einen Furunkel der inneren Nase (Streptokokken) Die Nase war dick verschwollen ebenso beide Augen Temperatur 40,2°, drei Schüttelfröste Heilung nach intravenöser Injektion von insgesamt 220 ccm Prontosil

Hier wie bei anderen von außen zugänglichen Infektionen durch Staphylokokken bei Panaritien Schweißdrusenabszessen, Pyodermien kommt neben der oralen Verabreichung vor allem auch die *äußere Anwendung* z B einer 5—20%igen Prontosilsalbe oder einer 2%igen Prontosillösung in Alkohol Azeton in Frage (Prontosil 2 0, 90%iger Alkohol 60,0, Azeton 37,0, Glyzerin 1,0) Die Prontosilsalbe gestattet eine schmerzlose Behandlung wahrend die Anwendung der Prontosil Alkohol Azeton Losung bei offenen Wunden oft schmerzhaft ist Zur Behandlung von Wundflächen wird auch eine Milchzuckerverreibung mit 20% Prontosil als vollig reizlos und gut verträglich empfohlen *Schirp hat auf Grund seiner praktischen Erfahrungen* die äußerliche Anwendung des Prontosil in der allgemeinen Praxis warm empfohlen Bei Abszessen Tamponade mit Prontosil Mullstreifen, bei Ohr und Nasenfurunkeln sah er raschen Ruckgang durch 5%ige Prontosilsalbe, ebenso bei hartnäckigen Nackenkarbunkeln Manson Bahr berichtete von einer durch Uliron geheilten Staphylokokkenulzeration

to il in 32 Fällen mit guter Wirkung auf das Allgemeinbefinden wie für den lokalen Befund verwendet. Die Entzündungsherde klangen rascher ab, es kam nur bei einer kleineren Anzahl der Fälle zu eitriger Einschmelzung, in einigen Fällen führte Prontosil rubrum rasch zur Heilung, die auf Prontosil album oder solubile nicht reagierten. Bei Streptokokkeninfektionen war die Wirkung wesentlich besser als bei Staphylokokkeninfekten. Nach Frankl steigert das Prontosil die Abwehrkraft des Organismus und unterstützt in jedem Fall die seröse Entzündung, die Bakterien selbst werden wohl nicht direkt abgetötet. Druseneiterungen, Mastitis, Pleuraempyeme, subphrenische Abszeß können aber chemotherapeutisch so gut beeinflußt werden, daß oft ein chirurgischer Eingriff sich erübrigt oder mindestens erleichtert wird.

Paul Bosse und Günther Bosse (Wittenberg) haben neuerdings wieder die schon 1938 von ihnen vorgeschlagene örtliche Sulfonamidtherapie in der Chirurgie als außerordentlich wirksam empfohlen. Trotz mancher Erfahrungen, die da und dort auf diesem Gebiet bereits gesammelt sind, stehen wir doch erst am Anfang dieser praktisch außerordentlich wichtigen Behandlungsform, die nun auf breitester Basis an möglichst vielen Stellen durchgeprüft werden muß. P. und G. Bosse haben ihre meisten Erfahrungen mit dem Prontosil-Milchzucker gewonnen, den sie jetzt nach folgendem Rezept verwenden: Prontosil rubrum 20,0, Sacchar. lact. ad 100. Davon 5—10 g in die Wundhöhle. Neuerdings haben sie eine Prontosil-Marfanil-Milchzucker-Verreibung folgender Zusammensetzung: Prontosil rubrum 20,0, Marfanil (Mesudin) 5,0, Sacchar. lact. ad 100,0 verwandt und hiermit überzeugende Erfolge gesehen. Wertvoll ist dabei die blutstillende Eigenschaft des Prontosil sowie die adstringierende, die eine ausgezeichnete kosmetische Narbe ergibt. Bei Brandwunden hat sich die Prontosil-Alkohol-Azeton-Lösung besonders bewährt. In die serösen Körperhöhlen, Peritoneum und Pleura, wird mit Vorteil Prontosil-solubile-Lösung (5—20 ccm) nach Operation septischer Prozesse eingebracht.

In einer Aussprache über operative Wundversorgung in der Medizin. Welt 1941 berichteten Burckle de la Camp und Florcken, daß sie mit Prontosilbehandlung nichts Überzeugendes sahen, wogegen von Haberer (Köln), Lehmann (Rostock) und Fischer (Kiel) bei äußerer Anwendung von S.A. wie bei innerer Verabreichung eine wesentliche Unterstützung der Abwehr des Körpers bei verschmutzten Wunden feststellen konnten.

In einzelnen Fällen ist sicher die örtliche Prontosilanwendung als Wundpulver (oder Einspritzung in die Pleurahöhle) erfolgreich. Karl Heinz Jaeger hat eine Reihe von günstigen Erfolgen damit berichtet, z. B. bei Verbrennungen, Schnitt- und Straßen-

Spink Hansen und Paine Arch int Med 67 25 (1941)
Spink und Hansen J amer med Assoc 115 840 (1940)
Stirling W C J amer med Assoc 115 118 (1940)
Stotz Med Klin 1943 490
Tager Yale J Biol a Med 13 237 (1940)
Wade Lancet 1939 I 756
Weidekamp Dtsch med Wschr 1938 854

IV Chemotherapie der Wundinfektionen einschließlich der Anaerobierinfektionen

Es lag nahe die im Tierversuch und bei mancherlei Infektionen so wirksamen Sulfonamidpraparate auch fur die Bekampfung von Wundinfektionen, sei es lokal, sei es parenteral oder beides zugleich zu verwenden Die Ansichten über die Wirksamkeit einer chemotherapeutischen Wundversorgung sind auch heute noch durchaus nicht endgultig geklart Kirschner hat noch 1940 seinen außerordentlich skeptischen Standpunkt scharf hervorgehoben „Der eindeutige Beweis der heilenden oder vorbeugenden Wirkung der Sulfonamide und *ihrer Abkommlinge in der Praxis der chirurgischen Infektionen* ist bisher nicht erbracht In derselben Nummer des „Chirurg" legt Domagk die experimentellen Grundlagen dieser Therapie dar und weist auf die immerhin schon jetzt von vielen Seiten mitgeteilten Erfolge hin

Zenker und Kiffner haben aus der Kirschnerschen Klinik experimentelle Untersuchungen zur Chemotherapie der Wundinfektion veröffentlicht, wonach die neuen chemotherapeutischen Mittel Prontosil Prontalbin Marfanil Tibatin wie auch Cibazol keinen erheblichen Wert bei der Bekämpfung der Wundinfektion des Menschen besitzen Die von Schreus und Peltzer mitgeteilte günstige Statistik ihrer Tierversuche lehnen sie ab da hierbei die später als 60 Stunden an Tetanus gestorbenen Tiere als Erfolge der Chemotherapie gebucht worden seien

Zu diesen Versuchen hat Domagk in seinen Ausführungen in der D M W 1943 den Ergebnissen der Hygiene Bd 25 im Archiv fur Klinische Chirurgie und der Dtsch Chirurgentagung in Dresden eingehend Stellung genommen

Bosse Bosse und Jäger nehmen in ihrer Monographie Die örtliche Sulfonamidtherapie ausführlich Stellung gegen die von Kirschner gegen die lokale Sulfonamidtherapie erhobenen Bedenken

In der Chirurgie ist zur Bekampfung wie zur Prophylaxe von **Wundinfektionen** verschiedenster Art, vor allem durch Streptokokken, aber auch durch Staphylokokken und andere Erreger das Prontosil und seine Derivate von vielen Seiten warm empfohlen worden Über Verwendung bei Furunkeln und Karbunkeln ist bei den Staphylokokkenerkrankungen berichtet Bei Bindegewebseiterungen, Phlegmonen wurde z B von Frankl (Budapest) das Pron

ration erschien die Kranke fast sterbend erholte sich dann aber langsam unter weiteren Gaben von M & B 693 und Antigasgangränserum

Bei jeder schweren zertrümmerten und verschmutzten Wunde sollte deshalb sofort zur Vorbeugung ein S A Präparat (Prontosil Sulfapyrimidin, Marfanil Eubasinum) gegeben werden

Wie oben von Domagk ausgeführt wurde empfiehlt sich bei der Behandlung von Wunden die auf Gasbrandinfektion verdächtig sind, die kombinierte Prophylaxe mit Gasödemserum und Marfanil Pront albintabletten peroral sowie Marfanil Prontalbingemisch (M P Puder) (1 9) lokal Nach W Brunner ergibt die lokale Anwendung eines 20%igen Streupulvers von Cibazol (S Th) erstaunliche Erfolge

Gulecke (Jena) und Schreus haben bereits früher eine Chemo therapie bzw Chemoprophylaxe der Gasbrandinfektion mit Marfanil empfohlen Über Ergebnisse mit dieser chemischen Prophylaxe bei gasbrandinfizierten Kriegswunden läßt sich bisher noch nichts End gültiges sagen es wäre aber wie Schreus mit Recht hervorhebt die kaum wiederkehrende Gelegenheit des jetzigen Krieges auszu nützen, um durch genaue Festlegung der Befunde, der Erfolge und Mißerfolge wie es Martini fordert und auch unter Feldverhältnissen durchführbar ist, ein Urteil über die praktische Verwendbarkeit der S A Verbindungen zur Verhütung und Behandlung des Gasbrandes zu erhalten

Schreus hat kürzlich seine Felderfahrungen über die Chemo therapie der Anaeroben Wundinfektion mit Globucid veröffentlicht Auch bei schweren Fällen von Fraenkel Gasödeminfektion die z T ohne ausreichenden operativen Eingriff behandelt werden mußten, hat die Globucidbehandlung günstige Resultate gezeitigt Eine echte Chemoprophylaxe ist nur peroral sofort nach der Verwundung mög lich muß also in die Hand des Verletzten selbst oder in die vorderen Sanitätseinrichtungen gelegt werden

Wielenga glaubt, daß bei einem 13jährigen Knaben mit Gas gangrän die glückliche Heilung neben der Verwendung von Gasödem serum wesentlich auf das gleichzeitig per os und intramuskulär ver abreichte Prontosil zurückzuführen sei

Sharp hat angeblich 5 Kranke mit *Tetanus* durch S A geheilt Ich selbst sah bei schwerem puerperalem Tetanus von Eubasinum keine Wirkung während Mayer von tetanusinfizierten Mäusen 80% durch S P am Leben halten konnte

Nachdem die Bedingungen für die optimale Behandlung der Wund infektionen mit den Sulfonamiden von Domagk scharf herausge arbeitet worden sind und vor allem der Zeitfaktor als entscheidend erkannt worden ist und versucht wird die nach den Erfahrungen des Experiments von Domagk Rieder u a geforderten Bedingungen auch in der Praxis mehr und mehr einzuhalten mehren sich die Be

wunden, fieberhaften Ekzemen, Panaritien Vor allem auch gibt die Verwendung in der Ohrenheilkunde bei Mittelohrentzündung und Mastoiditis, bei Jugularvenenthrombose sehr günstige Resultate, so daß vielfach eine Warzenfortsatzoperation sich erübrigt Falls Pneumokokken zugrunde liegen, insbesondere Typ III (Mukosus), ist Sulfapyridin überlegen

Nach den vorzüglichen Erfolgen im Tierexperiment, über welche Domagk oben berichtete mußte auch bei Infektion des Menschen z B durch den Welch Fraenkelschen *Gasbazillus* eine günstige Wirkung erwartet werden Speziell vom Marfanil (Mesudin), kombiniert mit polyvalentem Gasodemserum verspricht sich Domagk eine gute Wirkung gegenüber dem Welch Fraenkel, dem Pararauschbrand, dem Novy Bazillus sowie dem Histolytikus Bei der großen praktischen Bedeutung der Gasödeminfektion im Anschluß an Verkehrsunfälle und nach Verletzungen im Kriege muß dieser Frage größte Aufmerksamkeit geschenkt werden Die bisherigen Erfolge mit der prophylaktischen Verabreichung von polyvalentem Gasödemserum sind gewiß sehr erfreulich lassen sich aber vielleicht durch prophylaktische Verabreichung von Marfanil oder S P 8 Th Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal) Globucid u a noch wesentlich verbessern und könnten zu einer Ersparnis an Serum durch das Chemotherapeutikum führen

Praktische Erfahrungen liegen hierüber meines Wissens bisher noch wenig vor Aus der amerikanischen Literatur berichteten Long und Bliss über gute Erfolge die sie selbst in einigen Fällen hatten so daß sich manchmal die Amputation eines Gliedes vermeiden ließ Auch bei einem Fall von Puerperalsepsis nach Spontanabort durch Fraenkel Bazillus (in Blut Urin und Uterus) sahen sie prompte Heilung nach Anwendung von Sulfonamid die ihrer Arbeit beigegebene Kurve illustriert sehr anschaulich den erstaunlichen Erfolg Auch Bohlmann sah bei 3 Kranken bei welchen sich nach Quetschwunden trotz prophylaktischen Gebrauchs von kombiniertem Gasbazillenantitoxin Gasbrand einstellte innerhalb 24 Stunden nach Anwendung von S A ausgesprochene klinische Besserung, Kennedy bestätigte diese Beobachtung

John Baker hat über einen schweren Fall von Sepsis und Peritonitis im Puerperium durch Bazillus Welch Fraenkel berichtet

Die 24jährige Frau wurde im Queen Charlotte Hospital in der 30 Schwangerschaftswoche nach erfolgter Frühgeburt mit Schüttelfrost aufgenommen aus Blut wurde Bac Welch Fraenkel gezüchtet. Es entwickelte sich eine allgemeine Peritonitis Patientin erhielt 20000 Einheiten konzentriertes Antigasgangränserum intravenös und 7 g M & B 693 (= S P) Bei Eröffnung der Bauchhöhle entwich explosionsartig Gas im Douglas dicker Eiter welcher neben Gasbazillen anaerobe Streptokokken enthielt. Unmittelbar nach der Ope

können Sollte infolge der Art der Verletzung, z B kleiner Einschuß, große Trümmerhöhle in der Tiefe eine lokale Sulfonamidbehandlung vor der operativen Wundversorgung nicht möglich sein und diese innerhalb von 3 oder wenigstens bis zu 6 Stunden nach der Verletzung nicht in Frage kommen, so gibt man Sulfonamide zweckmäßig sofort nach der Verletzung per os (Anfangsdosis 2 g und alle 4—6 Stunden 1 g einige Tage lang) Bei der Einpuderung streut man Puder papierdünn bis messerrückendick auf die Wunde je nach Größe der Wunde beim Menschen nach den bisherigen Erfahrungen 5—25 g, in der Bauchhöhle geht man zweckmäßig über Dosen von 5—10 g nicht hinaus

9 Durch die lokale und allgemeine Sulfonamidtherapie sollen als notwendig oder zweckmäßig erkannte chirurgische Maßnahmen nie verhindert oder ersetzt werden Nur im Notfall wenn keine frühzeitige chirurgische Hilfe möglich ist sollen die Sulfonamide auch allein dazu dienen die Wundinfektionen zu verhüten und zu bekämpfen und es dem Chirurgen ermöglichen auch noch zu einem späteren Zeitpunkt notwendige Operationen in einem keimfreien resp keimarmen statt in einem bereits mit Keimen überschwemmten Wundgebiet durchzuführen

Rieder gab auf der Chirurgentagung 1943 einen zusammenfassenden Bericht über die Auswirkungen der zusätzlichen Sulfonamidtherapie in der Friedenschirurgie auf Grund der Erfahrungen seiner eigenen Klinik Durch zusätzliche S A Anwendung bei gleichzeitiger chirurgischer Versorgung erzielte er bei Phlegmonen eine Senkung der Mortalität von 20 3 auf 10 1% bei gesonderter Betrachtung derjenigen der Kopf und Halsphlegmonen von 25 3 auf 13 7% der Arm und Subpectoralphlegmonen von 16 7 auf 11,8% (72 Fälle) und der Beinphlegmonen von 19 5 auf 8 1% Bei komplizierten Frakturen betrug die Mortalität an schweren Eiterungen vor der Sulfonamidaera 24 1% 0% bei Anwendung der Sulfonamide Die Herabsetzung der Mortalität auf 0% glaubt Rieder hierbei jedoch nicht allein auf die S A Wirkung sondern im wesentlichen auf die veränderte chirurgische Behandlung in Sonderheit auf die offene Frakturenbehandlung, beziehen zu können Bei der akuten haematogenen Osteomyelitis betrug die Mortalität ohne S A Anwendung 22 5% gegenüber 13 3% bei S A Anwendung In einigen Fällen trat unter der S.A Anwendung eine frühe Entfieberung auf nach Absetzen des Präparates erfolgte wieder Temperaturanstieg um nach einem neuen Sulfonamidstoß prompt wieder abzufallen Die Frage ob die Sulfonamide bei akuter Peritonitis namentlich in Form der lokalen Anwendung einen wesentlichen Fortschritt bedeuten wie vor allem amerikanische und englische Autoren (Müller u Thompson,

richte über eindeutig günstige Erfolge Domagk faßte seine experimentellen Erkenntnisse und Forderungen für die Praxis auf der deutschen Chirurgentagung 1943 in Dresden wie folgt zusammen

1 Bei jeder erdverschmutzten Muskelwunde ist mit einer Gasödem Infektion zu rechnen — und zwar nicht nur bei Vorliegen schwerer Trümmerwunden Bei infektionstüchtigen Erden kommt die tödliche Infektion auch von glatten Schnittwunden usw aus zustande

2 Die meisten Infektionen, die von natürlichen Erden ausgehen, sind Mehrfachinfektionen Selbst von dem wirksamsten nur gegen einen Erreger gerichteten Serum konnte man also keinen durchschlagenden Erfolg erwarten

3 Nach Erdinfektionen von Muskelwunden sieht man oft schon 6 Stunden nach der Verletzung ein so starkes Vordringen der Keime in der Muskulatur, daß eine erfolgreiche Wundausschneidung gar nicht mehr vorstellbar ist und im Experiment auch zu keinem Erfolg mehr führt

4 Makroskopisch läßt sich nicht erkennen wie weit die Keime vorgedrungen sind Das Ödem die Nekrosen und die Auflösung der Muskulatur sind die Folgen der Toxinwirkung Schwere Muskelschädigungen sind also nicht notwendige Voraussetzung für die Entwicklung von Gasödemen, sondern oft erst die Folge

5 Die lokale Sulfonamidbehandlung erwies sich im Experiment dem Versuch mit dem Messer die Keime zu entfernen oder die Gasödeminfektion durch Serum zu bekämpfen, überlegen

6 Gasödemserum, und zwar polyvalentes, namentlich zusätzlich i v gegeben, erwies sich jedoch in der Regel von großem Nutzen

7 Das gegen Gasödemerreger wirksamste Sulfonamid das wir bis heute kennen ist das Marfanil Das leichtlösliche HCl Salz zeigt gute Tiefenwirkung, wirkt auch bei oraler Verabreichung Schwer lösliche Sulfonamide wie das Marfanil B zeichnen sich bei lokaler Anwendung durch eine Dauerwirkung aus Sehr zweckmäßig erwiesen sich Mischungen von schwer und leichtlöslichen Komponenten

8 Um überzeugende Erfolge zu haben — auch bei Infektionen mit stark infektiösen Erden — darf die Sulfonamidanwendung nicht später als 3 Stunden nach der Infektion erfolgen, am besten im Anschluß an die operative Wundversorgung Ist diese aber innerhalb von 3 Stunden nicht wahrscheinlich, sollte die lokale Sulfonamidbehandlung möglichst sofort nach der Verletzung durchgeführt werden und erneut bei der sachgemäßen operativen Wundversorgung Bei Anlehnung an die Erfahrungen des Experiments wird man wahrscheinlich die gleich guten Erfolge erwarten

verschmierten und zerklufteten Amputationsstumpfen und besonders auch Gasbrand Amputationsstümpfen Vorzugliches Bei frischen Wunden war die Wirkung naturgemäß immer am sichersten aber selbst toxisch schon stark geschadigte Patienten lebten zuweilen nach der M P Behandlung erstaunlich auf

Durch eine kombinierte Behandlung des Gasbrands mit Gasödem serum und S A erzielte MacLennan gute Resultate Auch bei Strep tokokkeninfektionen des Muskels die bisweilen mit Gasbildung ein hergingen und zunachst das Bild eines Gasödems vortauschten, sah er gute Erfolge durch Behandlung mit großen lokalen und oralen Do en von Sulfonamiden

Bei den Kriegsverletzungen des Schädels spielt die posttraumati sche eitrige Meningitis begreiflicherweise eine wichtige Rolle Sie wurde bald nach Entdeckung der Sulfonamide mit gutem Erfolg mit Prontosil behandelt (Davel Cawthorne, James, Bucy u a) Auch in der Behandlung der Hirnabszesse sah man vereinzelt Erfolge (Rowe Mark u a) Mark konnte von 4 Fällen posttraumatischer Eiterung an den Hirnhauten 3 durch intralumbale Albucidinjektion heilen Auch ein Gehirnabszeß nach Schadeltrauma ließ sich durch Albucidspülungen gunstig beeinflussen Mark rät al Methode der Wahl zu einer fruhzeitigen Albucidverordnung prophylaktisch bei schweren Schädeltraumen mit der Gefahr einer eitrigen Meningitis Wildegans behandelte von 86 Fallen traumatischer Meningitis nach Schädelschuß 49 mit S.A (S P S Th Globucid) und zwar möglichst peroral, nicht intralumbal 5 der Kranken kamen erst einen Tag vor dem Tod in Behandlung so daß fur die Beurteilung 44 posttrau mati che Meningitiden bleiben 25 derselben wurden durch chirurgi sche Behandlung und S.A Therapie am Leben erhalten „Dieser Reihenerfolg spricht für einen hervorragend unterstutzenden Heil effekt der angewandten S.A bei posttraumatischer Meningitis

Von 31 Schadelhirnverletzungen mit diffuser Lepto Meningitis ohne S A Behandlung blieb keiner am Leben

Auch eine durch Staphylokokkus aureus nach Granatverletzung entstandene Meningitis konnte Nouail mit großen Dosen S A heilen Die aus dem Liquor gezuchteten Staphylokokken waren fur Kaninchen hochvirulent

Fur alle Formen der akuten eitrigen Meningitis empfiehlt Bickel (Genf) das S Th als Mittel der Wahl in der Hauptsache per os bei benommenen Kranken i m oder i v wenigstens in den ersten Tagen Stets muß die Chemotherapie ergänzt werden durch das Suchen nach einem Infektionsherd (Warzenfortsatz Mittelohr Sinus)

Trotz der truben Erfahrungen mit endolumbaler Zufuhr von S P

Gardiner, Hudson u Smith, Tanner u a) sowie in Deutschland Reinhardt, Sturm u a berichteten, konnte Rieder noch nicht entscheiden *Vor allem betont er mit Recht, daß* eine konservative Behandlung der Appendicitis mit Sulfonamiden allein schärfstens abzulehnen ist

Husfeld und Gilg behandelten ihre Patienten mit akuter Appendicitis in einer Gruppe I ohne Serum, in einer Gruppe II zusätzlich mit Serum (Coliserum und Anaerobenserum) und in einer Gruppe III mit *Serum und Sulfonamiden Die Todesfälle betrugen in der*

Gruppe I 8,1% (151 Fälle)
Gruppe II 5,3% (247 Fälle)
Gruppe III 3,1% (221 Fälle)

Über die erfolgreiche Anwendung von Marfanil Prontalbin in der Unfallchirurgie haben von Haberer, Möhlenbruch sowie Wüllrich hingewiesen

Über die zweckmäßige Anwendung der Sulfonamide in der Kriegschirurgie berichtete Killian auf der deutschen Chirurgentagung 1943

Rostock empfiehlt bei frischen und infizierten Wunden Sulfonamide als Marfanil Puder in die Wunde oder 8 g oral am Tage der Verletzung, 6 g am 2 Tag, 5 g am 3 Tag und je 4 g am 4—6 Tag, zur oralen Behandlung werden Marfanil Prontalbin oder Sulfathiazol (Eleudron, Cibazol) verwendet Welches Heer von Arzneimitteln zur Wundbehandlung versucht worden ist und noch angewendet wird, zeigen die kürzlichen Ausführungen von Herrmann In bezug auf die wichtigen Funktionen der Wundinfektionsverhütung durften diese Mittel heute alle von den Sulfonamiden weit überholt sein Über die *lokale und allgemeine Anwendung der Sulfonamide in der* Behandlung von Kriegswunden haben Bartholomé, Krueger u a überzeugende Resultate berichtet Nach Bartholome wurden durch die zusätzliche Sulfonamidtherapie viele Verwundete gerettet die sonst sicher verloren gewesen wären Bartholome verwendete Marfanil Prontalbin, Major sowie Schulze Jergius gaben mit Erfolg Sulfathiazol (Eleudron Cibazol) und betonen, daß frühzeitig genügend große Dosen verabreicht werden müssen Zur Infektionsbekämpfung nach Erfrierungen verwendeten Goecke Moser, Wojta u a MP Puder mit gutem Erfolg Mutzel Sufortan Streupuder bestehend aus SP, Harnstoff und Formaldehydharnstoff

Franke kommt auf Grund seiner Erfahrungen mit einer konsequenten Anwendung der Sulfonamide zu dem Ergebnis daß hier zum *erstenmal Mittel vorliegen, die eine wirksame Bekämpfung* der Wundinfektionen gewährleisten Nach Purckhauer leistet Marfanil Prontalbin Puder bei der Behandlung großer Weichteilverletzungen

Bei schwereren Verbrennungen hat sich nach den bisherigen Mitteilungen folgendes Vorgehen am meisten bewährt Einpuderung der Wunde mit Sulfonamidpudern, darüber ein Salbenläppchen, um das Ankleben der Verbandstoffe zu verhindern Die Behandlung soll wesentlich wirkungsvoller sein als eine Behandlung mit Sulfonamidsalben Bei Phosphorbrandwunden soll man zweckmäßig einen etwa aus gleichen Teilen Sulfonamidpuder und Wasser bestehenden Brei auftragen und mit dem Spatel wieder abstreichen, um noch vorhandene Phosphorreste zu entfernen und dann in der oben angegebenen Weise nach erneuter Einpuderung mit einem Sulfonamidpuder weiter behandeln Nach den Untersuchungen von Mathews zeigte sich in den Verbrennungswunden nach der Sulfonamidpuderbehandlung ein rasches Absinken der Keimzahlen Für die akute Infektion verwendete er Sulfanilamide (= Prontalbin), besonders bei Streptokokkenbesiedlung der Wunde bei mehr chronischen und hauptsächlich durch Staphylokokken bedingten Infektionen Sulfathiazol oder auch Mischungen von beiden Konjetzny Eunike u a verwendeten mit gutem Erfolg die erwähnten Marfanil Prontalbinpuder Daß die Wirkung bei dieser Behandlung ganz überwiegend eine lokale und keine allgemeine ist, zeigte sich bei Patienten mit doppelseitigen Verletzungen bei denen das Absinken der Keimzahlen nur auf der mit Sulfonamiden behandelten Seite eintrat (vergl auch Kap XIV)

Da man auch nach Brandwunden nicht selten eine Tetanusinfektion zu sehen bekommt sollte man auch aus diesem Grund ihre Lokalbehandlung mit Sulfonamiden und die Tetanusserumbehandlung nie versäumen Wie in experimentellen Untersuchungen von Domagk überzeugend dargelegt worden ist verhindert besonders das Marfanil B — lokal angewendet — eine Tetanusinfektion auch in solchen Fällen, in denen es bei den übrigen Tieren trotz Verabreichung von Tetanusserum noch zu einer tödlichen Tetanusinfektion kam Dasselbe gilt für die Vermeidung der Tetanusinfektion nach Erfrierungen

Schon 1939 hat das englische War Office die Verwendung von S A und S P versuchsweise empfohlen für Verletzungen bei denen mit Kokkeninfektion oder Gasbrand zu rechnen ist Das betreffende — provisorische — Memorandum empfiehlt die Prophylaxe und Therapie mit S A oder S P so früh und so intensiv wie möglich durchzuführen, dabei aber auf besondere individuelle Empfindlichkeit (z B bei Schock) zu achten

Konjetzny verwandte seit 1937 bei der Behandlung frischer Wunden in etwa 50 Fällen eine 10%ige Uliongaze In letzter Zeit wandte er den M P Puder das ist eine Mischung von 9 Teilen Prontalbin und 1 Teil Marfanil (früher Mesudin genannt) zur Einstreuung

wird immer wieder bei der sekundaren Meningitis die i l Behandlung empfohlen, so von Kuhlendahl Prontosil als 1—2%ige, Tibatin als 4%ige und Albucid als 7—10%ige Lösung, wenn notig mehrmals innerhalb 24 Stunden, meist 5—7 Tage lang

Tonnis versorgte Gehirnwunden mit Prontosil rubrum, Martel mit P A

Unter den von Krueger versorgten Verwundeten befanden sich 1168 Schadelschusse, von denen 730 vorn auf dem Verbandplatz chirurgisch und chemotherapeutisch versorgt wurden Es ergab sich eine Mortalitat von 20,5%

Die Mortalitat der Schadelschusse im Weltkrieg betrug nach Enderlen 44,6%

Von 1150 Brustverletzten konnten nach Krueger in einer Armee 1033 vorn versorgt werden Von ihnen verstarben vorn rund 10% nach der Verlegung in ruckwärtige Lazarette noch 2,6%, also zusammen 12,6% Die im Weltkrieg von Franz errechnete Mortalitat betrug etwa 47% —Von 968 Bauchverletzten konnten 711 vorn versorgt werden es verstarben insgesamt 40,3%, nach der gunstigsten Aufstellung aus dem Weltkrieg 67,8% Von 192 Verwundeten mit Gasödem verlor Krueger bei fruhzeitiger operativer Versorgung in Verbindung mit der gleichzeitigen zusätzlichen lokalen und allgemeinen Sulfonamidbehandlung nur 36, d h also 18,7% gegenuber rund 50% im Weltkrieg Klages berichtet, daß er in den Monaten planmäßiger Sulfonamidprophylaxe mit MP Puder (Marfanil Prontalbin) bei Zertrummerungswunden, die neben sorgsamster chirurgischer Wundzurichtung und Serumgaben angewendet wurde, keinen Fall von Gasbrand gesehen hat Brandt, der auf den vielfach verhängnisvollen Verlauf des Gasbrandes bei Gefaßsteckschüssen nach Splittergeschossen hinweist, empfiehlt

1 chirurgische Behandlung in jedem Fall, als ob bereits Gasbrand vorlage,

2 Gasödemserum,

3 Bepuderung der Wunde mit Sulfonamidpraparaten,

4 bei Blutverlust und schlechtem Allgemeinzustand Bluttransfusion und Dauertropfinfusion

5 mindestens täglich einmal Kontrolle der Wunde in den folgenden Tagen durchführen

Nach den Erfahrungen von Kromer ist es erstaunlich wie unter der Anwendung von MP Puder breit offengelassene Wunden heilen

täglich 2 Mischtabletten von Marfanil Prontalbin oder 3—4mal täglich je 1 Tablette Prontalbin und Marfanil so daß pro Tag als Gesamtdosis 3—4 g gegeben werden Man kann aber in besonders bedrohlichen Fällen in den ersten Tagen über diese Dosierung hinausgehen soll allerdings im allgemeinen solche intensive Behandlung pausenlos nicht länger als über 8 Tage ausdehnen Nach Verschwinden der lokalen Anzeichen von Infektion und nach Abfall des Fiebers werden die Dosen auf die Hälfte und weniger reduziert

Aus USA liegen schon eine Reihe von günstigen Berichten über lokale Anwendung von Prontalbin (P A) vor Stuck und Mitarbeiter erzielten in 22 Fällen von komplizierter Fraktur mit 15—20 g primäre Heilung Auch Campbell und Smith sahen nur selten Infektionen wenn Prontalbin in die Wunden eingebracht wurde Key und Lembeck gaben S A prophylaktisch an 100 Patienten mit Operationswunden und sahen keine postoperativen Infektionen Das gleiche berichtet Casberg nach lokaler Anwendung des S A bei Hernienoperationen Hodgeson und McKee gaben erfolgreich bei 6 komplizierten Frakturen nach Bombenverletzungen Prontalbin Solmson und Davis wandten die lokale S A Therapie bei den verschiedensten Wundinfektionen mit Erfolg an Dees gab S A 25 Patienten mit perforierter Appendizitis erfolgreich

Jensen und Mitarbeiter fanden im Tierversuch (komplizierte Rippenbrüche bei Meerschweinchen) S A lokal angewandt sehr wirksam es gingen 20% der Infektionen an bei den Kontrollen 71% Bei 39 komplizierten Brüchen beim Menschen erzielten sie mit S A und anschließender Naht in 100% primäre Wundheilung während 94 gleichzeitig behandelte komplizierte Frakturen ohne lokale Anwendung von S A in 27% zu mehr oder weniger ernsten Infektionen führten

Neuere Untersuchungen von Mayo und Miller zeigten gute Wirkungen auf den Heilverlauf bei den großen Resektionen zur Behandlung des Rektumkarzinoms durch Berieselung der Wundgebiete mit heißgesättigten S A Lösungen

Tonnis empfiehlt die S A Präparate bei Hirnverletzungen

Nach Vorschlägen des Pasteur Instituts wurde bei der französischen Armee die lokale Verwendung von P A ausgedehnt durchgeführt Hierüber haben im November 1940 eine Reihe französischer Chirurgen günstige Erfahrungen berichtet Es wurden zum Teil außer lokaler Applikation auch Tabletten verabreicht Tréfouël verlangt möglichst hohe Konzentration des S A am Orte der Wirkung und hält kombinierte lokale und orale Anwendung für die geeignetste Form

in die Wunde sowie eine mit je 2,5% Prontalbin und Marfanil imprägnierte Gaze an Das Prontalbin soll vor allem gegen Strepto und Staphylokokken, das Marfanil gegen die Anaerobier wirken Bei sehr schwer Infektionsgefährdeten wird gleichzeitig peroral Marfanil Prontalbin verabreicht „Die sachgemäße chirurgische Wundbehandlung in Verbindung mit dem Marfanil Prontalbin Puder und der Serumbehandlung scheint mir nach den bisherigen Erfahrungen zur Zeit das beste Verfahren zur Bekampfung der Wundinfektionskrankheiten zu sein Nicht bloß die üblichen Erreger von Wundinfektionen, wie Strepto und Staphylokokken sondern auch die Anaerobier werden dadurch günstig beeinflußt Unter rund 100 von Haferland beobachteten Fallen der Klinik Konjetzny betrafen 1/4 meist leichte bis mittelschwere Verletzungen durch Flaksplitter 5% schwere und schwerste Bombenverletzungen, 7% komplizierte Frakturen, 3% Gasodemerkrankungen den Rest stellten die täglichen Schnitt , Riß , Quetsch , Schuß , Biß und Ablederungsverletzungen dar Er sah nur Heilungen per primam mit MP Puder ortlich, in schweren Fallen auch mit oraler Verabreichung von Marfanil Prontalbin per os neben Anaerobenserum

Die Chemotherapie infizierter und infektionsgefährdeter Wunden ist zur Zeit noch im Versuchsstadium sie wird sich aber ganz bestimmt rasch durchsetzen Auch hier wird voraussichtlich der Krieg ein großer Lehrmeister sein Aus Amerika wurde uber eine Sitzung der Ärztlichen Gesellschaft in London berichtet, in welcher von Sachverstandigen die Chemotherapie von Kriegswunden erortert wurde Die dabei mitgeteilten Erfahrungen scheinen im ganzen gunstig zu lauten, allerdings waren Infektionen durch Streptokokken und anaerobe Keime, z B bei der Raumung von Dunkirchen, seltener als wahrend des Weltkriegs

Domagk empfiehlt, vor allem auf Grund tierexperimenteller Erfahrungen, nach chirurgischer Versorgung der infektionsgefahrdeten Wunde in letztere moglichst fruhzeitig ein Gemisch von 1 Teil Marfanil und 9 Teilen Prontalbin einzustreuen und peroral einige Tage lang taglich etwa 3 g von Marfanil Prontalbin Tabletten zu verabreichen Droht eine Gasodeminfektion so sollen in gesamt taglich 6—8 g Marfanil per os und so rasch wie möglich polyvalentes Gasodemserum i v zugefuhrt werden

Von dem Marfanil Prontalbin Puder werden je nach Größe der Wunde 5—25 g in die letztere eingestreut, bei Verbandwechsel wird die Behandlung wiederholt Tabletten von Marfanil und Prontalbin verabreicht man zusatzlich, wenn bereits eine Infektion vorliegt oder von vornherein eine Allgemeininfektion zu befurchten ist 3—6mal

Pfister (Krefeld) empfiehlt Sulfapyridin als stark antiseptisch und sekretionsbeschrankend zur Behandlung stark sezernierender und schlecht heilender eitriger Wunden und Geschwure Mit einer Pudergrundlage von 2 Teilen Bolus und 1 Teil Amylum Talkum gemisch wird eine 25%ige Zusammensetzung erreicht welche ausgesprochen wachstumshemmend auf die Bakterien und deren Giftbildung sowie schadigend auf die beim Stoffwechsel der Erreger beteiligten Enzyme wirkt Mit keiner bisher ublichen Behandlungsmethode gelang es in so kurzer Zeit, eine so weitgehende und rasche Sekretionsminderung und Wundreinigung zu erzielen wie mit dieser lokalen Anwendung von Sulfapyridin Auffällig war stets die fast schlagartige Verminderung der Eitersekretion Von den rund 5 g S P konnte im Harn weder freies S P noch Azetyl S P nachgewiesen werden Irgendwelche Schädigung der Harnorgane des Blutes Nervensystems oder der Leber wurde niemals beobachtet

Crispolti behandelte italienische durch Granatsplitter Verwundete von der franzosisch italienischen Grenze nach ublicher chirurgischer Versorgung gleichzeitig mit polyvalentem Impfstoff und Antitetanusserum sowie oral mit 2—3 g Sulfonamid, und zwar leichte Fälle 3, schwere Falle 7 Tage lang Die Erfolge bezeichnet er als außerst zufriedenstellend

A Jentzer und R Madjzoub (Genf) berichten ausgezeichnete Resultate bei der Behandlung frischer Wunden mit S A Es wird dadurch bei ganz frischen Wunden das Auftreten und die Ausbreitung einer Infektion verhindert bei älteren Wunden die Infektion erheblich eingeschränkt Bei diesen und bei besonders schweren Fallen empfiehlt sich zusätzliche i v Injektion von S A Diese Art der Verabreichung wird als der peroralen weit uberlegen bezeichnet

Mit einem 20% *Cibazol* (S Th) enthaltenden Wundpulver hatte W Brunner in der chirurgischen Klinik Zürich bei 109 Quetschwunden und komplizierten Frakturen ausgezeichnete Heilerfolge 106 der Kranken zeigten glatte Heilung In den Wunden wurden am häufigsten hamolytische Staphylokokken sodann Streptokokken und 15mal Fraenkel Welchsche Gasbranderreger nachgewiesen Dabei war absichtlich in allen Fallen die primäre Wundexzision nach Friedrich nicht ausgefuhrt worden! Offenbar ermöglicht die schlechte Löslichkeit des S Th eine besonders protrahierte irgendwie antiseptische Wirkung wobei die normalen Abwehrmaßnahmen des Gewebes sich ungestort entfalten können

Lokale Anwendung von S.A Praparaten wird sich in Zukunft nicht bloß bei Wunden sondern auch bei zahlreichen Hauterkrankungen Pyodermie Furunkeln Impetigo Trichophytie u a emp

Soehring hat sich kurzlich uber die Grundlagen und Moglichkeiten der S A Therapie in der Chirurgie und speziell in der Kriegschirurgie ausgesprochen

Schneider (Frankfurt a d Oder) sah bei 150 Kranken, die er einer ortlichen Chemotherapie durch (Mesudin)Marfanil Prontalbin unterzog, „uberraschende und uberzeugend gunstige Ergebnisse' Sofort und bei jedem Verbandwechsel soll der Puder eingestreut werden, der auch intraperitoneal gut vertragen wird Gelenkempyeme werden punktiert und mit Puderlösung gefullt An und fur sich bedingt die ortliche Chemotherapie keinerlei Anderung des bisherigen chirurgischen Vorgehens Ihr Vorzug ist rasche Sauberung, geringe Eiterung, rasche Trocknung der nicht mehr riechenden Wunde, schneller Ruckgang des Bakteriengehaltes mit teilweise abakterieller Heilung Eine Unterstutzung der ortlichen Chemotherapie durch gleichzeitige orale und parenterale Chemotherapie halt Schneider „fur durchaus uberflussig und wenn nicht fur schadlich, so doch fur nutzlos"

Ernst (Munchen) raumt in der Behandlung des Erysipels und auch der septischen Allgemeininfektion dem S A heute die erste Stelle ein Mit M P Puder bei gleichzeitiger innerlicher Verabreichung von M P Tabletten sah er eine sehr gunstige Beeinflussung des Wundverlaufs

Auch Eunike (Wuppertal Elberfeld) sah mit M P Puder ausgezeichnete Erfolge bei mehreren Tausenden von Gelegenheitswunden (Sehnenscheideneiterungen, ausgedehnten und kleinen Phlegmonen, Karbunkeln und Furunkeln) Besonders erstaunlich war immer wieder das rasche Trockenwerden stark absondernder Wunden und der schlagartige Ruckgang der entzundlichen Erscheinungen

Bei 60 frischen Verletzungen erwies sich W Beyer (Hamm i W) Marfanil Prontalbin erfolgreich im Sinne einer Infektionsverhutung Vor allem konnen diejenigen Wunden, welche die 6 Stunden Grenze uberschritten haben, unter Umständen bei M P Anwendung noch weitgehend durch Naht verschlossen werden Die Entscheidung hier fur muß allerdings von Fall zu Fall erfolgen Bei 140 infektiösen Prozessen sah Beyer unter M P Anwendung gute Erfolge Bei Streptokokkeninfektionen wurde der Bakterienrasen durchschnittlich nach 4 Tagen beseitigt Staphylokokken und Koliinfektionen wurden nicht so nachhaltig beeinflußt Unerwunschte Nebenwirkungen oder Gewebsschädigungen kamen nicht zur Beobachtung „M P unterstutzt die chirurgische Behandlung in sehr gunstiger Weise und erfullt die Forderung eines chemotherapeutischen Mittel in hohem Maße

nung gefühl zu bekämpfen spater Verbände mit Zinköl dem 2—5% M P Puder zugesetzt sind

Lokale Anwendung der S.A Therapie, speziell von S Th in der *Gynakologie* empfahlen Flagg und Koenig (Genf) Bei Zervixkatarrh und Metritis bewahrten sich 10% S Th enthaltende Stäbchen die in den Zervixkanal eingefuhrt wurden 9 von 14 Kranken konnten so geheilt werden Auch bei Adnexerkrankungen war der Erfolg ein guter

Kiß und Nölle konnten feststellen daß sich die lokale Anwendung von Sulfonamiden bei Scheiden Dammrissen gut bewährte Auch die hohe Infektiosität von Carcinomkratern ließ sich wirksam durch M P Puder beeinflussen Durch Behandlung von Mamillenrhagaden mittels Aufstreuen von M P Puder nach jedem Stillen konnte Nölle die Entstehung einer Mastitis mit großer Sicherheit verhüten

Literatur

Baker Lancet 1939 II 646
Bartholomé Munch med Wschr 1942 901
Beyer W Zbl Chir 1941 1730 — Münch med Wschr 1941 Nr 47
Bickel Lausanne Payot 1940 Schweiz med Wschr 1940 453 Rev med Suisse rom 61 461 (1941) Schweiz med Wschr 1943 580
Bohlmann J amer med Assoc 109 54 (1937)
Bosse Paul und Günther Bosse Med Welt 1941 II 791 Die lokale Sulfonamidtherapie Wissenschaftl Verlagsges Stuttgart 1943
Brandt D Dtsch Mil Arzt 1943 295
Brunner W Zbl Chir 1941 48?
Brunner und Schläpfer Schweiz med Wschr 1941 213
Bucy J amer med Assoc 111 16 9 (1938)
Campbell und Smith J Bone a Joint Surg 2? 959 (1940)
Casberg J Miss med Assoc 37 473 (1940)
Cawthorne Lancet 1938 304 L Europe Med 1939 9
Chemotherapie von Kriegswunden Sitzg ärztl Ges Lond Ref J amer med Assoc 115 ?194 (1940)
Crispolti Policlinico sez prat 1941 \
Domagk Chirurg 1941 433 Ergebn der Hyg 25 147 (1943) Arch f klin Chir 205 1?0 (1943)
Davel South Africa Med Journ 11 409 (1937)
Ernst Münch med Wschr 1941 1147
Funike Fortschr der Ther 18 11 (194?)
Fischer Med. Welt 1941 383
Flagg und König Schweiz med Wschr 1941 ?0
Franke Der deutsche Militärarzt 1944 S 45
Frankl Klin Wschr 1938 II 775
Gardiner Lancet 242 195 (194?)
Goecke Münch med Wschr 1942 54 und 1014
Gulecke Dtsch med Wschr 1940 I 3?7 Klin Wschr 1941 504 ? 9 70?
von Haberer Archiv f orthop Chir 42 80 (194?)
Haferland Arch klin Chir 20? 580 (1941)
Hegler Jkurse ärztl Fortbildg 1941 (Oktober)

fehlen, sei es in Form eines Wundpulvers oder einer Salbe, z B der 5%igen Ulironsalbe „Stada“

An einem Krankengut von uber 350 Fallen konnte Goecke (Nordhausen) weitere wertvolle Erfahrungen uber die lokale Anwendung von S A in der Chirurgie sammeln Die Domane fur Behandlung mit M P Puder sind zunachst alle großeren offenen Weichteilwunden, hauptsächlich durch Granat oder Bombensplitter, sodann Erfrierungen 2 und 3 Grades sowie Phlegmonen, Abszesse, Panaritien, Unterschenkelgeschwure Selbstverstandlich muß eine genaueste chirurgische Versorgung der Wunde vorausgehen, die Wirkung des M P Puders ist eine prophylaktische und therapeutische In einem Falle trat bei einer von Anfang an mit M P Puder behandelten Wunde eine Wunddiphtherie auf, es scheinen also die Sulfonamide auf Di Bazillen keine bakterizide Wirkung auszuuben

Nach Radiumbestrahlungen besteht die Gefahr einer vom Tumor ausgehenden Infektion Nach Oeser ermoglicht es die M P Puder Anwendung, auch die weit fortgeschrittenen und zerfallenden Carcinome sofort der Radiumbestrahlung zu unterziehen und die Gefahr der Mortalität dadurch herabzusetzen

Auch Budde bezeichnet die ortliche S A Behandlung infizierter Wunden als wertvolles Hilfsmittel fur den Chirurgen Wo die Wundsekretion sparlich oder nicht vorhanden war bewahrte sich die Kombination von ortlicher Verwendung sekretionsfordernder Mittel (Provocin) mit innerlicher Darreichung von S A

Hrad (Graz) empfiehlt eine 10%ige *Albucid Eucerin Salbe* zur Lokalbehandlung von *Verbrennungen* auf Grund von damit behandelten 11 Verbrennungen II und 34 Verbrennungen III Grades, gleichzeitig wurde oral 5 Tage lang 3mal 2 Tabletten Albucid gegeben Neben Ausbleiben von Sekundarinfektion und Pyodermie erfolgte eine wesentlich verkurzte Heilungsdauer die Gefahr des sekundaren Verbrennungstodes wird durch diese Behandlung weitgehendst herabgesetzt

Nach den neuesten Erfahrungen von Konjetzny ist die Marfanil Prontalbin Puder Behandlung von Verbrennungen zweiten und dritten Grades — auch bei Phosphorverbrennungen — imstande, einer schweren Wundinfektion vorzubeugen Die manchmal auch nach Abstoßung der Nekrosen zu beobachtende starke eitrige Sekretion ist durch das Verfahren meist schlagartig zu bekämpfen W Schultze (Gießen) hat bei Verbrennungen insbesondere folgendes Vorgehen empfohlen

In den ersten Tagen M P Puder und daruber feuchte Verbande mit Kamillen oder abgekochtem Wasser, um das Schmerz und Span

Tönnis Dtsch med. Wschr 1940 57
Tonndorf Med Klinik 1936 1307 Der Hals Nasen und Ohrenarzt 46 232 (1938) Zbl f Chir 69 857 (1942) Dtsch med Wschr 1942 393
Unterberger Wiener med W 1942 133
War Office Lancet 1939 II 834
Wielenga K Nederl. Tijdschr Geneesk 1939 440
Wojta Der Chirurg 1943 85
Wüllrich Mschr f Unfallheilkunde 50 36 (1943)
Zenker und Kiffner Chirurg 1941 457
Zikowsky Med Klinik 1942 895 Med Klinik 1943 97

V Infektionen durch Gonokokken

Über den damaligen Stand der Chemotherapie der *Gonorrhoe* haben O Grutz und G Kroemer (Bonn) in den Jahresk fur arztl Fortbild 1939, H 4 einen ausgezeichneten Überblick gegeben Die Moglichkeit eine Gonorrhoe durch Sulfonamidderivate wie Uliron Albucid Neo Uliron S P (z B Eubasinum) oder S Th zu heilen ist heute über allen Zweifel festgestellt Wie groß die Anzahl der hierfur empfohlenen S A Präparate ist geht aus einer von Alder u Markhoff fur Mitte 1938 gemachten Zusammenstellung hervor Es waren damals schon in den verschiedenen Ländern 116 Praparate deren Zahl sich inzwischen noch wesentlich vermehrt hat Während fruher bei nicht vorsichtiger Verabreichung dem Uliron eine Reihe von unangenehmen Nebenwirkungen zukamen ist dies jetzt nicht mehr der Fall, ebensowenig beim Azetylderivat des Sulfanilamids dem Albucid wie bei dem jetzt als Neo-Uliron bezeichneten Diseptal B sowie bei Sulfapyridin und Sulfathiazol

Es ist vollkommen unmöglich im einzelnen auch nur alle Sammelstatistiken uber die Wirkung dieser modernen Chemotherapeutika auf Gonorrhoe anzufuhren Fast allgemein ist man in neuerer Zeit dazu ubergegangen, Neo Uliron Uliron C Albucid S P und S Th in Form einer *Stoßtherapie* zu verabreichen in der Absicht moglichst rasch im Serum des Kranken einen hohen Spiegel des Medikaments zu erreichen Die Ausscheidung erfolgt bei allen diesen modernen Mitteln verhältnismaßig rasch so daß die Gefahr einer Kumulierung nicht mehr besteht Schon nach dem ersten Behandlungsstoß bei welchem 4 Tage lang taglich 3 g Neo Uliron oder 7 Tage lang taglich 3mal 3 Tabletten Albucid oder 5 Tage lang 3mal 2 Tabletten Eubasinum gegeben wurden, wird die Heilquote der männlichen wie der weiblichen Gonorrhoe auf rund 80—90% angegeben Nach einem zweiten Behandlungsstoß lassen sich noch weitere 10—15% Heilungen erreichen Eine von vornherein erreichte Höhe des Sulfonamidspiegels im Blute ist offenbar notwendig, um die kunstliche Züchtung von

Herrmann D Apothekerzeitung **1943** Nr 44
Hodgson und McKee Brit med J **1940 II** 147
Hrad Dtsch med Wschr **1941** 1147
Hudson u Smith Lancet **242** 437 (1942)
Husfeld und Gilg Ugeskr Laeger **105** 178 (1943)
Hutteroth Sulfonamide in der Hals Nasen Ohrenheilkunde Verlag Ambrosius Barth Leipzig 1943 und Monatsschr der Ohrenheilkunde und Laryng Rhin **1944** H 1
Jäger Dtsch med Wschr **1936 II** 1832
James Ann Intern Med **10** 1198 (1937) Lancet **238** 25 (1940) Lancet Bd 242 694 (1942)
Jensen Johnsrud Nelson Surgery **6** 1 (1939)
Jentzer A und R Madjzoub Schweiz med Wschr **1941** Nr 24
Kennedy Zit bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide The Macmillan Medical Monographs New York 1939
Kern Münch med Wschr **1942 II** 1005
Key und Lembeck Indust Med **9** 493 (1940)
Kirschner Chirurg **1941** 443
Kiss Zbl f Gyn **66** 1031 (1942)
Klages Med Klin **1943** S 646
Konjetzny Zbl Chir **137** 2745
— Med Welt **1940** Nr 40 **1941** 410 und **1944** 69
Krömer Wien klin Wschr **1943** 613
Krueger Berl med Ges 27 I 1943 Dtsch med Wschr 1943 I 417
Kuhlendahl D Dtsch Mil Arzt **1942** 614
Lehmann Zbl f Chir **1942** 706
Major Zbl f Chir **69** 1605 (1942)
Mark Med Welt **1941** 549 580 und 789
Martini Münch med Wschr **1940** 469
Mathews Lancet **243** 271 (1942)
Mayer C r Soc Biol Paris **130** 1560 (1939)
Mayo und Miller Mayo Clin **15** 609 (Sept 1940)
Möhlenbruch Mschr f Unfallheilkunde **1943** 43
Müller Thompson J amer med Assoc **118** 189 (1942)
Mützel Med Welt **17** 255 (1943)
Nölle Zbl Gyn **67** 290 (1943)
Pfister Münch med Wschr **1941** 489
Pürckhauer Die med Welt **1943** 252
Reinhardt Bruns Beiträge zur klin Chir **174** 190 (1942)
Rieder Dtsch Chirurgentagung Dresden 1943
Rostock Zschr f ärztl Fortbildung **1942** Nr 15 346
Schneider Dtsch med Wschr **1941 II** 723
Schreus H Th Dtsch med Wschr **1940 II** 1121 Klin Wschr **1941** 504 529 705 Dtsch med Wschr **1943** Nr 4 und 5
Schultze W Med Ges Gießen 16 V 1944 Med Welt 1944
Schulze Jergius D Dtsch Mil Arzt **1943** 391
Sharp J amer med Assoc **13** 953 (1939)
Smith Zit bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide The Macmillan Medical Monographs New York 1939
Soehring Zbl Chir **1941** 439
Solmson und Davis Virginia med Monthyl **67** 748 (1940)
Stuck und Mitarbeiter Texas State J Med **36** 225 (1940)
Sturm Zbl f die ges Med **1943** Nr 34
Tanner Brit Med Journ **1943** S 563

steigenden Dosen intravenös, nach 3 Injektionen 4 Tage lang 3mal 2 Tabletten Neo-Uliron, jede Lokalbehandlung mit Spritzen oder Spülungen unterblieb. Es handelte sich meist nicht um ganz frische Fälle, weshalb wohl auch trotz der Behandlung Prostatitis und Epididymitis recht häufig beobachtet wurden. Beide Komplikationen ebenso die Bartholinitis wurden durch Neo-Uliron rasch zum Rückgang gebracht.

Felke, Martenstein u. a. bevorzugen das Uliron C, von welchem nur ein Bruchteil der Dosen von Uliron, Eubasinum und besonders von Albucid zur erfolgreichen Behandlung der Gonorrhoe genügt (4—6mal täglich 0,25 g, insgesamt innerhalb von 6 Tagen nicht mehr als 9 g).

Borck (Hamburg) hat auf Grund seiner Erfahrungen an über 600 gonorrhoeerkrankten Soldaten für die Behandlung bei der Wehrmacht folgendes Schema aufgestellt: Sofort nach Stellung der Diagnose 5 Tage lang täglich 3mal 2 Tabletten S.P. (Eubasinum) nach jeder Mahlzeit, Bettruhe ist dabei nicht unbedingt erforderlich, doch soll kein Dienst gemacht werden. Bei dieser Behandlung ergeben sich allerhöchstens 10% resistente Fälle. Vorherige Umstimmung ist nicht notwendig, bei den resistenten Fällen ist auch ein zweiter Eubasinstoß meist nicht erfolgversprechend, es muß vielmehr entsprechende Lokalbehandlung stattfinden.

Über ein ebenso großes Krankengut, nämlich 800 Fälle, die er mit Eubasin behandelte, berichtet **Boldt** (Prag). Er gab täglich 6 Tabletten, dazu am ersten Tage noch 1 Ampulle (3,0 ccm = 1 g S.P.) intravenös 5 Tage lang, oftmals konnte der Stoß auf 3—4 Tage verkürzt werden, notigenfalls folgte nach 5 Tagen ein zweiter Stoß. Das Resultat war „ein denkbar günstiges, wenn die Behandlung im Lazarett bzw. Krankenhaus mit allem fachdiagnostischen und therapeutischen Rüstzeug durchgeführt wurde". Es ergab sich nach einem Stoß Heilung in 73,2% nach zwei Stößen in 17,3%, zusammen also in 90,6%. Versager hatte er in 9,5%. Durchschnittliche Behandlungsdauer bei einem Stoß betrug 14 Tage, bei zwei Stößen 32,5 Tage, bei Versagern 48,2 Tage. Ernstere Schädigungen wurden nie beobachtet, einmal trat Ikterus, einmal ein toxischer Ausschlag auf, beide verliefen gut. In 23 Fällen von Nebenhodenentzündung, die bis auf 2 Fälle schon bei der Aufnahme bestand, wurde rasche Rückbildung erzielt. Versagte Eubasin bei frischer unkomplizierter Gonorrhoe, so handelte es sich fast stets um eine schleichende Komplikation, Urethritis oder besonders Prostatitis.

Van Slyke und Mitarbeiter (Staten Island) hatten mit S.P. in 300 Fällen von Gonokokkeninfektion bei vorher nicht Behandelten 85% und bei solchen, die früher auf S.A.-Behandlung nicht ange-

S A festen Gonokokkenstammen zu verhuten Wahrend fruher die Meinung dahin ging, daß altere Infektionen besser beeinflußt werden als akute Gonorrhoen, wird neuerdings allgemein empfohlen, Neo-Uliron wie Albucid, S P (Eubasinum) und S Th auch in frischen Erkrankungsfallen so fruh wie moglich zu verwenden Eine gleichzeitige Lokalbehandlung sollte, wenn uberhaupt, nur mit sehr schwachen Losungen, z B stark verdunnter Kaliumpermaganatlosung, nicht mit konzentrierten Silberlosungen erfolgen Ob eine gleichzeitige oder vorhergehende Behandlung mit Vakzine, mit Eigenblut oder mit Fieberbehandlung die Wirkung der Chemotherapeutika auf die Gonorrhoe noch zu steigern vermag, wird von den Spezialisten verschieden beurteilt Mulzer und Hopf sahen bei kombinierter Behandlung mit Fieber auch bei unkomplizierten Gonorrhoen sehr gute Erfolge Die Gonokokkenkomplementbindungsreaktion hat keine prognostische Bedeutung fur die Chemotherapie des Tripperkranken (Bruder)

Fur den Militararzt ist die sofort einsetzende Behandlung der frischen Gonorrhoe besonders wichtig Toegel (Wandsbek) hat uber umfangreiche Erfahrungen mit Uliron und Albucid berichtet Er hebt hervor daß das Albucid sich dem Uliron bedeutend überlegen zeigte, insofern es die Dauer des Lazarettaufenthaltes ganz erheblich verkurzte und das Auftreten von Komplikationen fast völlig unterdruckte Unter 405 mit Albucid sofort behandelten tripperkranken Soldaten brauchten 348 nur einen, 46 zwei und 11 drei Albucidstoße 365 wurden ohne Komplikationen, 5 mit Komplikationen geheilt in 35 Fallen versagte die Behandlung Der Lazarettaufenthalt betrug bei 4 9% der Behandelten nur 2 Wochen, bei 51,6% 3 Wochen bei 26 6% 4 Wochen bei 6 9% 5 Wochen und bei 9 8% 6 und mehr Wochen. Schadigungen wurden nie beobachtet (2mal Fieber, je einmal nervose Herzbeschwerden) Auch Toegel hebt hervor daß kein Zusammenhang zwischen Gonokokken Komplementbindungsreaktion und Wirksamkeit der Sulfonamide besteht

Madaus (Hamburg) hat Februar 1939 uber Erfahrungen in der Gonorrhoebehandlung mit Albucid, Neo Uliron und Uliron C berichtet In 20% der Falle wurde gespult oder bei schweren Komplikationen mit Fieber behandelt Diseptal B (Neo Uliron) oder Uliron C wird fur die Praxis empfohlen fur Komplikationen Albucid

Lohe und Wawersig haben 1940 uber insgesamt 2000 Gonorrhoepatienten berichtet, von welchen 322 mit Uliron 1065 mit Neo Uliron, 522 mit Uliron C und 91 mit Mesudin behandelt wurden Als wirksamstes Praparat erwies sich das Neo Uliron (Diseptal B), nach dem ersten Stoß waren 84,3% nach dem zweiten Stoß 95,7% geheilt Die Patienten erhielten zunachst zur Umstimmung Arthigon in

nete Ergebnisse ge ehen Sie heben hervor daß die Wirksamkeit von S Th durch eine gleichzeitige antisyphilitische Behandlung mit Salvarsan und Bismut nicht beeinträcht wird und daß S Th auch noch auf Gonokokkenstämme wirkt die durch vorangegangene ungenügende Behandlung mit einem anderen S A Derivat resistent geworden sind. Bei Prüfung von 8 Gonokokkenstammen konnten sie nachweisen, daß die e Keime schon durch ganz geringe Mengen von Cibazol gehemmt wurden während von Uliron C und Albucid hohere Konzentrationen notig waren **Haemel** und **Link** sahen besonders auch bei Frauen mit Mastdarmgonorrhoe mit S Th guten Erfolg

Die Sulfathiazolbehandlung der Gonorrhoe ist in den letzten Jahren an vielen Orten sehr erfolgreich durchgefuhrt worden,

Löhe und **Brett** haben von einer Gesamtzahl von 4125 Patienten 2917 mit Uliron Neo Uliron und Uliron C behandelt es erfolgte bei Uliron C nach dem 1 Stoß in 80 6% nach dem 2 Stoß in 96 5% Heilung Bei 532 mit S P (Cubasinum) behandelten Kranken erfolgte Heilung nach dem 2 Stoß in 85—98% mit S Th (Eleudron) bei 676 Kranken in 90 9—99 1% Nebenerscheinungen waren selten insbesondere bei S Th auch Schwangere Wöchnerinnen und Kinder vertrugen S Th ausgezeichnet *S P und S Th Praparate müssen heute als die wirksamsten angesehen werden* dem S Th ist wegen der noch besseren Heilungsresultate der kurzeren Behandlungsdauer und der fast fehlenden Nebenerscheinungen der Vorzug zu geben

Mayr hatte im R Virchow Krankenhaus Berlin unter 500 mit Eleudron Bayer (S Th) behandelten Fallen nach dem ersten Stoß (2 Tage lang je 5mal 2 Tabletten) bei Männern in 94% bei Frauen in 89% negativen Abstrich, nach dem zweiten Stoß 4—5 Tage spater sogar bei Männern in 98% bei Frauen in 98 3% Gonokokkenfreiheit Auch von Kindern ebenso Schwangeren sowie von 2 Kranken mit katarrhalischem Ikterus wurde das Mittel ausgezeichnet vertragen , Wegen guter Vertraglichkeit und großer Wirkung gebuhrt dem S Th vor allen anderen Mitteln der Vorzug

Schließlich hat **Hamann** (Breslau) die Eintagesbehandlung mit Thiazol Präparaten empfohlen

Er hatte mit S Th (Cibazol)Stößen bei solchen Gonorrhoefällen die vorher mit Uliron Neo Uliron Albucid und S P ohne Erfolg behandelt waren rund 95% Heilung erzielt, darunter auch bei 3 Kindern mit Vulvovaginitis und 2 Fällen mit Epididymitis und Prostatitis Neuerdings verabreichte er am 1 Tag 8 Tabletten Cibazol wenn am 2 Tag im Abstrich noch Gonokokken nachzuweisen waren wurden nochmals 8 Tabl. gegeben, sonst au gesetzt Von 33 so behandelten Kranken waren am 2 Tag 31 = 93 9% am 3 Tag ° weitere = 6 1% in gesamt also 100% bei 6 Tage lang durchgeführter Provokation geheilt. Die Mehrzahl konnte am 8 Tage der Klinikaufnahme entlassen werden — die Heilung erforderte nur einen Tag die Feststellung der Heilung sechs weitere Tage

sprochen hatten, in 70% Heilung Großere Dosen (6 g täglich) waren nicht wirksamer als kleine Dosen von taglich 2 g

Kruspe hatte bei Behandlung der Gonorrhoe unter Feldverhaltnissen mit S P sehr gute Ergebnisse Unter Verzicht auf ortliche Behandlung verabreichte er an 5 Tagen bei gleichzeitiger Bettruhe 3mal taglich 2 Tabletten nach der Mahlzeit Dann 5 Tage Pause 5 Tage Provokation, evtl nach 8 Tagen ein zweiter Stoß in gleicher Starke Nach einem Stoß konnten mit S P 81,4, nach zwei Stößen 87% geheilt werden, in einer anderen Versuchsreihe 82,5 bzw 88% Gesamtbehandlung nicht unter 15 Tagen

Schober und Tappeiner (Wien) erzielten bei über 300 Fallen von Gonorrhoe mit großeren Eubasinstoßen (3mal 2 Tabletten 5 Tage lang) in 95% Heilung, die gesamte Behandlungsdauer betrug 14 Tage Blieben wahrend des ersten Stoßes die Gonokokken im Abstrich, so bestand meist eine Komplikation Infiltration der Urethra oder Prostatitis, und es war entweder ein zweiter Eubasinstoß oder Fieberbehandlung notwendig

In 7 Fallen sulfonamidresistenter Gonorrhoe hat v Sirany (Wien) eine Umstimmungstherapie durch Insulin (600—1200 Einheiten) mit zusätzlichem Eubasin oder Albucidstoß mit Erfolg angewandt

Schubert (Frankfurt a M) behandelte bis Ende 1939 1740 Falle von Gonorrhoe (meist Soldaten) mit S A Praparaten und sah bei ? Stoßen zu je 5 Tagen in 90% Heilerfolg, Neo Uliron und Uliron C (4mal taglich 0,5 g) erwiesen sich als besonders wirksam Spater sah er mit Albucid (7 Tage lang 3mal taglich 3 Tabletten zu 0,5) unter rund 200 Gonorrhoefallen gleichgute Erfolge mit außerordentlich *geringfugigen Nebenerscheinungen*

Es kann hier nicht im einzelnen diskutiert werden welche Behandlungsmethode die rascheste sicherste und fur den Kranken am wenigsten nachteilige sei Hieruber ist eine Reihe von Übersichtsreferaten im Laufe des letzten Jahres erschienen Es sei insbesondere auf die Arbeiten von Schreus aus der Dusseldorfer und von Segitz aus der Hamburger Hautklinik verwiesen Der letztere hat auch die Schwierigkeiten in der Behandlung der weiblichen Gonorrhoe hervorgehoben Wahrend die ‚untere‘ Gonorrhoe lokalen Maßnahmen gut zuganglich ist, muß die ‚obere Gonorrhoe gleichzeitig mit Chemotherapie und maximaler Fieberbehandlung angegangen werden

Neuerdings wird das *Sulfathiazol* für die Behandlung der Gonorrhoe mehr und mehr erfolgreich verwendet, ja Miescher berichtet, daß er durch einen Stoß von 10 Tabletten an einem einzigen Tag mit Cibazol die Gonorrhoe heilen konnte *Also nicht mehr eine Schnellheilung sondern eine Blitzheilung!* Haemel und Link (Jena) haben ebenfalls mit der Kurzbehandlung durch Cibazol (S Th) ausgezeich

Dauer einer Kur 14 Tage Hachez und Rosendahl fanden bei Prüfung von 1200 Fällen in einem Kriegslazarett (homogenes Material, frische und alte Fälle gleichmäßig verteilt Behandlung bei allen gleich) S P und S Th dem Albucid und Neo Uliron weit überlegen Mit S Th (5mal 2 Tabletten 2 Tage lang) hatte er 91% Erfolg auch ohne vorhergehende Olobinthinbehandlung Die Erfolgsaussichten sind mit S Th jetzt schon so ausgezeichnet, daß eine wesentliche Besserung durch neue Abarten der chemischen Molekularformeln kaum mehr zu erwarten ist Auch Loos (Innsbruck) hatte mit Eubasinum (212 Fälle) 96% und mit Eleudron (400 Fälle) 97% Heilungen Er verwandte einen 3 Tagesstoß mit 15 g S Th Die Komplikationen, früher 20—25%, betragen heute höchstens noch 10% Die Ersparnis an Zeit, Lazarettbetten und Krankenkosten ist enorm!

Miescher sowie auch Löhe und Gottron Fuhs u a geben dem S Th (Cibazol Eleudron) den Vorzug

Auch die *Komplikationen der Gonorrhoe* erweisen sich für die Chemotherapie als zugänglich Allerdings läßt sich das Auftreten von Epididymitis und Prostatitis nicht völlig vermeiden, aber die Häufigkeit dieser Komplikationen ist nach allgemeiner Erfahrung wesentlich zurückgegangen Epididymitis und Cowperitis werden gut, Prostatitis und Salpingitis weniger sicher beeinflußt

Schuermann versuchte bei 653 männlichen Kranken mit 2—4 maliger Ansteckung an Harnröhrentripper festzustellen ob derselbe Organismus jedesmal in derselben Weise auf die Chemotherapie reagiert es ließ sich kein eindeutiger Beweis dafür erbringen Eine Gewöhnung des Organismus z B an S Th und dementsprechend eine geringere Wirkung bei wiederholter Anwendung war bei Neuansteckungen nicht zu beobachten Die nach Scheitern des ersten Behandlungsstoßes bei dem gleichen Tripper häufig zu beobachtende Erfolglosigkeit der Chemotherapie bei weiteren Stößen dürfte nicht auf einer Gewöhnung des Organismus beruhen Für die Behandlung der sulfonamidresistenten Gonorrhoe empfiehlt Lipps (Hannover) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen Pyrifer Nr III, V VII und gleichzeitig Sympatol zu geben Ist die Temperatur auf über 40° gestiegen so erhält Patient sofort in schwarzem Tee gelöst 20 Tabletten Eleudron zu 0 5 auf einmal zu trinken Schon am nächsten Tage sind die Gonokokken meist nicht mehr nachweisbar bei 19 Patienten wurde diese Kur erfolgreich durchgeführt

Hörmann (Kiel), welcher mit S A früher behandelte weibliche Gonorrhoepatienten speziell unter Berücksichtigung der Tubendurchgängigkeit nachuntersuchte, kommt zu dem Schluß daß mit der Chemotherapie bei Frühbehandlung in 90% und mehr eine vollständige Heilung d h Erhaltung der Konzeptionsfähigkeit erreicht werden kann Es gelingt dies bis zum Stadium der eben beginnenden

Es erforderte also die Gonorrhoebehandlung

mit Injektion von Silbersalzen		etwa 7 Wochen (bis 1/4 Jahr!)
„ Albucid einschl Provokation		3 1/2 Wochen
Uliron und Albucid (Trogel)		3—4 Wochen
Sulfathiazol	„	1 Woche

Als Vorzuge der Kurzbehandlung mit S Th Praparaten ruhmt Hamann Vermeidung von Neuansteckungen durch den Kranken Verringerung der Komplikationen, besonders auch der zu Sterilität fuhrenden Insgesamt kommt also der Kurzbehandlung große wirt schaftliche, bevolkerungs und wehrpolitische Bedeutung zu

Kimmig und Vonkennel bezeichnen als die wichtigsten Forderungen der Praxis für die Gonorrhoebehandlung „optimale Wirksamkeit, minimale Schadlichkeit Nach ihren Erfahrungen lautet heute die Reihenfolge 1 Cibazol, 2 Albucid, 3 Eubasin, 4 Neo Uliron Als Dosis geben sie an fur Cibazol am 1, 2, 3 Tag 3mal 4 3mal 3, 3mal 3, zusammen 30 Tabletten, fur Albucid 7 Tage lang 3mal 3, zusammen 63 Tabletten, fur Eubasin 3mal 3 dann 5 Tage lang 3mal 2, zusammen 39 Tabletten, fur Neo Uliron 4mal 2, dann 4 Tage lang 3mal 2, zusammen 32 Tabletten

Eine neuartige Simultanbehandlung der akuten Gonorrhoe sowie einiger Komplikationen empfahl Martinez (Saragossa) Er gibt in den ersten 5 Tagen täglich 6 Tabletten, insgesamt 15 g Neo Uliron und gleichzeitig 6 Tage lang i v Injektion von Gono Yatren, 25—200 Millionen Keime, sowie taglich 2mal urethrale Spulungen mit Kal permangan Von 80 Privatpatienten wurden durch einen Stoß geheilt 90%, durch einen zweiten Stoß weitere 7,5% Komplikationen Prostatitis, Epididymitis und Arthritis wurden sehr gut beeinflußt

Wahrend man fruher Bedenken hatte eine neben der Gonorrhoe bestehende Lues II gleichzeitig mit Salvarsan und Sulfonamiden zu behandeln hat sich gezeigt, daß dies, jedenfalls mit S P und S Th Praparaten ohne Sorge vor Leberstorungen durchaus möglich ist Hamann (Breslau) erwähnt z B daß er dies in 3 Fallen ohne Störung durchfuhren konnte

Von neueren Statistiken uber die Erfolge der S A Behandlung der Gonorrhoe seien nur folgende kurz erwähnt Heyn berichtet über 6 Serien von insgesamt 1500 Fallen die im Westen teils mit S P, teils mit S Th behandelt wurden Durch S P wurden mit dem ersten Stoß 85—82% geheilt und durchschnittlich am 13—19 Tag entlassen, durch S Th wurden mit einem Stoß 92—90% geheilt und durchschnittlich am 11—12 Tag entlassen „Eine Go Abteilung benötigt bei dem jetzigen Stand der Chemotherapie je die Hälfte der Bettenzahl fur Schnellheilungen und fur Refraktäre

Morschhäuser (Koln) hatte unter 850 mit S Th Behandelten 93 6% Heilung nach einem 2 Tagestoß zu je 5 g Durchschnittliche

S A Behandlung per os wechselnde Erfolge je nach dem bakteriologischen und immunbiologischen Befund, sie fanden in der Synovialflüssigkeit annähernd gleiche S A Konzentration wie im Blut ist die selbe infiziert, so kann sie nur bei genügender Blutkonzentration über 5 mg%, in einigen Tagen keimfrei gemacht werden

Bei gonorrhoischer Arthritis ist P A ein wirksames Mittel welches nach Coggeshall und Bauer innerhalb 48—72 Stunden die infizierte Gelenkflüssigkeit zu sterilisieren imstande ist Bei 14 Fällen war das Endresultat günstiger und rascher zu erreichen als mit irgendeiner anderen Behandlung

Als Beitrag zur erfolgreichen Behandlung des Gelenktrippers wird von Mergelsberg ein Fall erwähnt mit starker schmerzhafter Schwellung beider Handgelenke der nach einem Ulironstoß (3 Tage lang je 6 Tabletten) sofort zurückging Es wurden in Abständen von 10 Tagen noch weitere 2 Ulironstöße angeschlossen „*Eine Gelenkaffektion die sich auf Uliron schlagartig bessert ist wahrscheinlich gonorrhoischer Natur*

Immer wieder konnten wir uns von der geradezu diagnostisch verwertbaren Besserung eines scheinbaren Gelenkrheumatismus durch S A Behandlung überzeugen, wie in folgendem Fall

Eine 21jährige Krankenschwester hat im Mai einen Mandelabszeß überstanden und erkrankt Anfang Juli mit hohem Fieber und starken Schmerzen im rechten Mittelfinger Der letztere weist erhebliche Schwellung blaurötliche Färbung der Haut und große Schmerzhaftigkeit auf Am nächsten Tag zeigen sich Schmerzen in mehreren Gelenken, die Blutsenkung steigt auf 100 später 120 und 130 mm an das Fieber fällt unter Pyramidon (anfangs 8- später 4mal 0,25) von 39,4 auf normale später subfebrile Werte ab Die heftigen Schmerzen die sich besonders im rechten Kniegelenk lokalisieren lassen auch unter Zufügung von 4—6mal täglich 1 Tablette Gelonida antineuralgica nicht nach, auch Ditonalsuppositorien bringen keine Änderung Nach 14tägiger ziemlich erfolgloser Behandlung wird Sulfathiazol 4mal 2 dann 6mal 2 und abfallend 5—3mal 2 Tabletten täglich verabreicht Sofort Abfall des Fiebers Verschwinden der Gelenkschmerzen Rückgang der Blutsenkung und Beseitigung des bisher von der Kranken verheimlichten Ausflusses Überwältigt von der plötzlichen Heilung durch spezifische Therapie gibt Pat. jetzt zu daß eine Infektionsmöglichkeit tatsächlich bestand und sie schon einige Tage vor Beginn der Behandlung gelblichen Ausfluß bemerkt hatte

Kolmer erwähnt daß bei gonorrhoischer Arthritis nach amerikanischen Autoren unter 17 Fällen 16 erfolgreich mit S A behandelt wurden

Leider sprechen nicht alle Fälle von gonorrhoischer Arthritis auf S A Behandlung sofort an, am günstigsten ist die Einwirkung bei ganz frisch Erkrankten Ob in den chronischen Fällen die intraartikuläre Zufuhr (Coste und Mitarbeiter), z B von Eubasinum solubile neben peroraler und i v Anwendung rascher zum Ziele führt, muß dahingestellt bleiben *Die immer noch lange Behandlungsdauer besonders bei Frauen mit gonorrhoischer Arthritis* wird zum wesent

Salpingitis, bei starkerer gonorrhoischer Entzundung der Tuben ist die Frau heute wie fruher im allgemeinen ein fur allemal steril, also unbedingt moglichst fruhzeitige Behandlung

Als besonderen Vorzug der Sulfonamidbehandlung stellt Wagner hin, daß sie unbedenklich auch bei Schwangeren durchgefuhrt werden kann Dadurch kann die Zervikalgonorrhoe schon vor der Geburt geheilt werden, das Kind kommt nicht in die Gefahr der Ophthalmoblennorrhoe und — was wichtiger ist — die so mit Recht gefurchtete Aszension im Wochenbett kann verhutet werden und damit die Noeggerathsche Einkindsterilitat

Über die Behandlung gonorrhoischer Adnextumoren mit Albucid berichtete R K Felkel *(Prag) Bei Frauen mit gonorrhoischen* Adnextumoren konnte mit Albucid allein oder in Kombination mit einem vorangegangenen Ultronstoß in 13 Fallen dauernde Gonokokkenfreiheit und weitgehende Ruckbildung der Tumoren erzielt werden Bei weiteren 20 Fallen wurden mit der gleichen Therapie und einer zusatzlichen Kompligonserie gleiche Erfolge verzeichnet Von 4 Fallen, die auf Albucid nicht ansprachen, waren 3 stark unterdosiert Verfasser betrachtet daher das Albucid als ein geeignetes und wertvolles Heilmittel gegen die gonorrhoischen Entzundungen der Adnexe

Die Bedeutung der S A fur die Prophylaxe des entzundlichen Tubenverschlusses und der weiblichen Sterilitat hat kurzlich Heynemann hervorgehoben Durch moglichst fruhzeitige Behandlung mit S A gelingt es wesentlich haufiger als fruher, gonorrhoische und andere Salpingitiden und Beckenperitonitiden zur schnellen Heilung zu bringen Auf bereits bestehende entzundliche Adnextumoren wirken die S A dagegen meist nicht ein Als Dosierung empfiehlt Heynemann sofort nach Eintritt in die Behandlung 10 ccm S Th oder 5 ccm Albucid i m, an den nachsten Tagen dieselbe Dosis oder 3—5 Tage lang 5mal 2 Tabletten Cibazol oder 7 Tage lang 3mal 3 Tabletten Albucid Auch Fuhs halt die Adnexitis durch S Th fur gut beeinflußbar

Die *Arthritis gonorrhoica* bisher ein therapeutisches Schmerzenskind fur den Kranken wie fur den Arzt ist oftmals — allerdings nicht regelmaßig — einer S A Behandlung zuganglich Van de Witt (Nurnberg) ruhmt den guten Erfolg der Albucidbehandlung bei der gonorrhoischen Monarthritis Seine samtlichen 8 Falle sprachen sowohl bei der kombinierten als auch bei einfacher Albucidbehandlung raschestens an bei unterstutzender Behandlung besserten sich die Beschwerden schon nach wenigen Tagen, um in 7 von 8 Fallen nach etwa 10—12 Tagen völlig zu verschwinden In einem einzigen Fall von Monarthritis des Huftgelenkes bestanden Beschwerden noch nach 4 Wochen, um gegen Ende der Behandlung ebenfalls völliger Heilung zu weichen Keefer und Rantz hatten bei 14 Fallen mit

Auch Long und Bliss behandelten 2 Fälle von *Gonokokkenendokarditis* bei welchen im Blut Gonokokken nachgewiesen waren beide Kranke bekamen akute Nephritis die bei einem zum Tod führte Organ sah Gonokokkenendokarditis nach Sulfapyridin ausheilen

Sogar 2 Fälle von *Gonokokkenmeningitis* wurden in USA mit S A geheilt

Die gonorrhoische *Vulvovaginitis infantum* ist der Behandlung mit Sulfonamiden gut zugänglich Die Kinder scheinen nach allgemeiner Erfahrung diese Präparate sogar besser als der Erwachsene zu vertragen so daß die Dosis nicht allzu niedrig bemessen zu werden braucht, z B 7 Tage lang täglich 3mal 0,25 g Uliron (Ammermann) Von 19 so behandelten Kindern konnten 14 endgültig geheilt werden Lohe und Wawersig sahen allerdings trotz vorsichtiger Dosierung ernste Nebenerscheinungen Zyanose Exantheme und Nephritis Die kindliche Vulvovaginitis gonorrhoica spricht nach Opitz leider nicht so gut auf Uliron und Albucid an wie die Gonorrhoe der Erwachsenen Mit Sulfapyridinpräparaten sind aber recht gute Erfolge erreicht worden z B von Touraine und Meslin (zitiert bei Wurm) ebenso von Batchelor und Mitarbeitern

Vollkommen befriedigt hat indes auch die S I Behandlung der Vulvovaginitis der Kinder nicht Auch nach meinen Erfahrungen ist nur in einem Teil der Fälle die Behandlungsdauer wünschenswert abgekürzt Nagell empfiehlt daher um eine bessere Heilungsbereitschaft des Körpers zu erzielen, zunächst eine örtliche Hormonbehandlung durchzuführen und dann einen Albucidstoß anzuschließen (für Kinder über 3 Jahre 7 Tage lang 3mal täglich 1 Tablette) Die Erfolge sollen bei einer Behandlungsdauer von etwa 7 Wochen (!) und etwa 10% Rezidiven gut sein Segitz hat gegen diese Behandlung Bedenken Der vorzeitig geweckte ovarielle Zyklus bringe manche unerwünschte und die Psyche des Kindes weitgehend beeinflussende Nebenerscheinungen mit sich Er empfiehlt daher rein lokale Behandlung mit gleichzeitiger S A Verabreichung

Nach neuester Mitteilung von Lohe ist die Behandlung der kindlichen Vulvovaginitis gonorrhoica mit S Th doch sehr aussichtsvoll und zwar mit einem 2 Tagestoß (4mal 2 Tabletten) Von 23 so behandelten Kindern blieben nach dem ersten Stoß 18 negativ von den 5 rückfälligen wurden 4 nach dem 2 Stoß gonokokkenfrei Das letzte Kind konnte mit einer Pyriferkur geheilt werden Provokationen mit Arthigon zeigten daß die Kinder endgültig geheilt waren Fuhs vereint zur Behandlung der Vulvovaginitis infantum die Follikelhormondarreichung mit der S Th Behandlung Vom S Th (Cibazol Eleudron) gibt er in 3 Tagestößen 0 12—0,25 g S Th je Kilogramm Körpergewicht und führt täglich ein Menformonstäbchen zu 500 E F H in die Vagina ein

lichen Teil durch andere gleichzeitig bestehende Komplikationen bedingt

Als Beispiel einer erfolgreichen Behandlung der gonorrhoischen Arthritis sei aus vielen anderen der folgende von mir beobachtete Fall angeführt (Abb 1)

Carla P, 20 Jahre alt leidet seit 2 Jahren an Ausfluß der sich in letzter Zeit verstärkte Vor 18 Tagen begannen Schmerzen im linken Fuß auch der rechte tat kurze Zeit etwas weh. Pat wurde außerhalb mit Pyramidon und Wärme behandelt, trotzdem verschlimmerte sich der Zustand Bei Aufnahme wurde festgestellt gelblicher Fluor Go +, das linke Sprunggelenk stark geschwollen die Umgebung akut entzündlich gerötet hochgradig empfindlich. Unter S Th (ersten Tag 8 zweiten Tag 9 dritten und folgende Tage je 4 g insgesamt 39 g) erfolgte sofortiger Rückgang der Schmerzen, am dritten Behandlungstag waren die Abstriche aus Cervix und Urethra negativ und blieben negativ das linke Fußgelenk schwoll innerhalb weniger Tage ab und konnte wieder frei bewegt werden Rascher Abfall der Blutsenkung von 130 auf 4/9 mm Am 34 Behandlungstag geheilt entlassen

Auch die *Gonokokkensepsis* ist schon in einzelnen Fällen durch Uliron geheilt worden **Binder** berichtet über eine im Wochenbett entstandene Gonokokkensepsis, die nach vergeblicher Behandlung mit Prontosil durch Uliron rasch zum Abheilen gebracht wurde

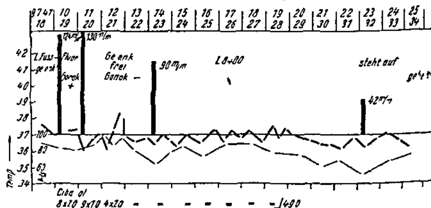


Abb 1 Gonorrhoische Arthritis bei 20 jährigem Mädchen

Über einen Fall geheilter *Gonokokkenendokarditis* berichtet **Dohmen** (Hamburg)

Bei dem 27 jährigen Mann war 9 mal im strömenden Blut der Gonokokkus durch Kultur nachgewiesen worden Vom 43 bis 47 Krankheitstag wurde Patient mit je 3 g Neo Uliron täglich behandelt Vom 52 Tag an war in 6 Blutkulturen kein Keim nachweisbar Alle klinischen Erscheinungen gingen zurück, auch die Endokarditis kam zur Ausheilung 1 Jahr später kam der Unglückliche mit einer frischen Go und gonorrhoischen Arthritis wieder zur Aufnahme diesmal versagte die Ulironbehandlung Vielleicht hat eine gleichzeitig bestehende Malaria als Fiebertherapie bei der ersten Erkrankung sich günstig ausgewirkt.

Bruns schon nach 24 Stunden keine Gonokokken im Konjunktival sekret mehr nachweisen

In England wird in der letzten Zeit statt Neo Uliron und Albucid ebenfalls Sulfapyridin ausgedehnt verwendet Lloyd Erskine und Johnson halten das S P auf Grund von 250 beobachteten Fällen von Gonorrhoe den übrigen Sulfanilamiden gegenuber für uberlegen Die Heilung erfolgt rasch und ohne Komplikationen, im Durchschnitt bestand Ausfluß nur 2 7 Tage der Urin war nach 4 7 Tagen klar Nur 7 Falle hatten eine verzögerte Heilung bzw Ruckfalle Ein Vorteil der Chemotherapie besteht auch darin daß sie sofort auch während der Menstruation während der Gravidität und post partum angewandt werden kann

Von Nebenerscheinungen sind die fruher unter langem Gebrauch von Uliron nicht ganz seltenen Neuritiden fast vollig in den Hintergrund getreten Die jetzt übliche Stoßbehandlung mit Uliron Neo Uliron Albucid Sulfapyridin oder S Th fuhrt uberhaupt nur noch selten zu Exanthem kaum jemals mehr zu Zyanose, Leukopenie oder gar Agranulozytose Bei längerem Gebrauch kann sich eine starkere Lichtempfindlichkeit der Haut einstellen Auch ist fruher befurchtet worden daß bei Fliegern nach lange Zeit zugefuhrten S.A Praparaten leicht Sauerstoffmangel auftreten kann so daß die Arzte der englischen Luftfahrt z B angewiesen wurden Leuten die S A Praparate gebrauchen das Fliegen oder Steuern von Kraftwagen zu verbieten

Eine *Beeinflussung der Spermiogenese* durch S.A Präparate wurde von Gouverneur Jaubert und Motz 1937 angegeben Sie fanden bei 36% der mit S A langere Zeit Behandelten Verminderung der Zahl und Beweglichkeit der Spermien Nach den Tierversuchen von Cordonnier ist allerdings die Gefahr einer Keimdrusenschädigung durch S A Praparate bei Menschen gering da viel fruher schon Leber und Niere geschädigt werden Auch Levaditi Greulich u a lehnen auf Grund ihrer Nachprufungen eine Gefahr der Spermienschadigungen ab

Zu der Frage ob die Sulfonamide die Seroreaktionen bei frischer Lues beeinflussen hat kurzlich G Schmidt (Danzig) Stellung genommen Die Wassermannsche Reaktion war bei einem mit Neo Uliron und einem mit Albucid behandelten Kranken der gleichzeitig Lues und Gonorrhoe hatte auffallend lange negativ geblieben Man sollte sich also wahrend der S A Therapie vielleicht nicht allzusehr auf die Seroreaktion verlassen

Das am weitaus meisten bevorzugte Praparat zur Go Behandlung ist heute das Sulfathiazol entweder in der Dosierung von jeweils 5 g 2 Tage lang oder morgens 4 mittags 3 abends 3 Tabletten zu 0 5 g oder 5mal 2 Tabletten im Abstand von je 1 Stunde Loos zieht den 3 Tagestoß mit 15 g dem 2 Tagestoß vor Im Bedarfsfall wird er

Bei der akuten und chronischen *Augenblenorrhoe* der Säuglinge und Erwachsenen wurden zahlreiche günstige Erfahrungen mit peroraler Chemotherapie mitgeteilt, z B von Fernandez von Touraine und Meslin, von W Bruns (Hamburg) u a In diesen Fällen kann neben peroraler Verabreichung auch eine Lokalbehandlung mit einem löslichen S A Mittel z B Einträufeln von 2,5%iger Lösung von Prontosil solubile in den Konjunktivalsack, günstig wirken Rein und Tibbets wandten zur Spülung bei gonorrhoischer Konjunktivitis eine 0,5%ige Lösung von P A lokal an Schon nach 24 Stunden waren Ödeme und Eiterabsonderung wesentlich geringer etwaige Hornhautgeschwüre schritten nicht weiter fort, sondern begannen zu heilen Durchschnittlich nach 6,8 Tagen wurden keine Kokken mehr gefunden während bei anders Behandelten dies erst nach 27 Tagen der Fall war Pillard empfahl Einträufeln einer 10%igen Albucidlösung halbstündlich auf die umgestülpte Lidbindehaut und halbstündliches Spülen mit physiologischer NaCl Lösung Die Gonokokken verschwinden in 1—2 Tagen Da dieses Verfahren mühsam und nicht überall durchführbar ist, empfahl Schreiner (Graz) der Mutter des betreffenden Säuglings eine Albucidkur von 3mal 5, 3mal 4, 3mal ? Tabletten nach 3 Tagen sind die Entzündungserscheinungen am Auge des Gonorrhoesäuglings schon stark zurückgegangen ab 5 Tag finden sich keine Gonokokken mehr im Lidabstrich Die kindliche Augenerkrankung wird durch die Muttermilch ausgezeichnet beeinflußt (3 Fälle), mindestens bringt sie eine wertvolle Unterstützung der sonst üblichen Lokalbehandlung der Augenblennorrhoe des Säuglings

Thiers und Blanc konnten sogar eine gonorrhoische *Iritis* durch S A Präparat heilen Bei gonorrhoischer Ophthalmie von 2 Neugeborenen sahen Michie und Webster nach Verabreichung von 0 ?5 Sulfapyridin 2mal täglich für einige Tage prompte Genesung

Marchesi erzielte bei einer Gonokokkenperitonitis Heilung durch Uliron

In einer vergleichenden Studie über die Behandlung der Gonorrhoe in Klinik und ambulanter Praxis kommt W Bruns auf Grund umfangreicher Erfahrungen am Krankengut der dermatologischen Klinik unseres Krankenhauses unter Vergleich der 3 Präparate Uliron, Albucid und Eubasinum zu dem Ergebnis daß mit Eubasinum *ohne* Vakzinevorkur und ohne Spülbehandlung ein ausgezeichnetes Ergebnis erzielt werden kann In der Behandlung der chronischen Gonorrhoe und ihrer Komplikationen ist das Albucid und noch mehr das Eubasinum dem Uliron in rascher Heilwirkung überlegen Besonders bemerkenswert ist die schnelle Beeinflussung bzw Heilung der gonorrhoischen Blenorrhoe durch Eubasinum In 2 *Fällen konnte*

aller Fälle gehörten zu Typ I. Die Letalität betrug 1938 noch 48%, 1939 sank sie auf 34% und 1940 noch weiter ab. Dieses Absinken ist auf die zu dieser Zeit erfolgte Einführung der S. A.-Behandlung zurückzuführen. Ob eine weitere Verbesserung der Serumwirkung durch strengere Beobachtung der einzelnen Meningokokkentypen zu erreichen ist, kann zur Zeit noch nicht beurteilt werden. Jedenfalls ist die *Sterblichkeit bei Kindern und insbesondere bei Säuglingen noch* immer erschreckend hoch!

Ein wirksames Chemotherapeutikum gegen die mörderische Krankheit ist also äußerst erwünscht. Seine Wirkung hat sich dabei sowohl auf den Entzündungsherd in den Hirnhäuten als auf den bakterienhaltigen Liquor zu erstrecken. Die Entleerung dieses Bakterienbrutraumes durch häufige und ausgiebige Punktionen und Nachfüllung *von Luft ist selbstverständliche Voraussetzung auch für jede chemo*therapeutische Behandlung der Meningitis. Sneker hat auf Grund seiner Studien über die Übergangsfähigkeit von Sulfonamiden in den Liquor darauf hingewiesen, daß keine gesetzmäßige Beziehung zwischen Blut- und Liquorkonzentration bestehe, etwa so, daß der Liquorwert *50—70% der Blutkonzentration betrüge. Die Konzentration des* Liquors ist bis zu einem gewissen Grad unabhängig von der verabreichten Dosis und von der Blutkonzentration. Die Größe der Permeabilität ist auch nicht gebunden an die Eiweißgrößen des Liquors, vielmehr ergeben sich starke individuelle Schwankungen. Eine gute Übergangsfähigkeit in den Liquor zeigt das *Prontalbin* sowie das Eubasinum, dagegen ergibt Uliron ausgesprochen schlechte Liquorwerte. Hervorzuheben ist freilich, daß der klinische Erfolg durchaus nicht parallel mit der Liquorkonzentration geht.

Eine Reihe von Autoren hat über gute Wirkung von **Prontosil** bei Meningokokkenmeningitis berichtet, als erste Zeller (1936) sowie Riecke.

Pongratz versuchte bei 3 Kindern *mit epidemischer Meningitis* die Wirkung der endolumbalen Seruminjektion durch hohe Gaben von Prontosil teils intramuskulär, teils per os zu unterstützen. Alle 3 Kinder (1½ bis 9 Jahre alt) heilten aus. *Meist wurde 8 Tage lang täglich 5 ccm Prontosil intramus*kulär sowie etwa 20 Tage lang 3mal täglich 1 Tablette per os gegeben.

Banks behandelte 16 ausgesuchte Fälle nur mit P. A.; 15 *davon erholten sich rasch, während bei alleiniger Serumbehandlung von 38 Fällen die Letalität* 16% betrug. 1939 hat derselbe über 65 Fälle eingehend berichtet. Murax beschrieb eine Epidemie im französischen Nigeria 1937 bis 1938, bei welcher 271 Fälle nur mit P. A. *behandelt wurden. Obwohl es sich um schlecht er*nährte und schlecht verpflegte Menschen handelte, starben nur 29 = 10,7%. Die Letalität betrug zu dieser Zeit unter 800 Fällen, wovon 606 starben, rund 75%. Verabreicht wurde ein Sulfanilamidpräparat. Waghelstein (Baltimore) sah bei 368 Kranken in USA unter Serumbehandlung 30,9% Letalität, bei 34 mit P. A. *und Serum behandelten 23,52% und bei 7 nur mit S. A. behandelten* Fällen von Meningokokkenmeningitis eine Letalität von 14,27%. Der Liquor wurde viel rascher steril, meist konnte auch die Anzahl der Lumbalpunktionen

Mayr Zeitschr f ärztl Fortbl 1941 358
Mergelsberg Dtsch Militärarzt 1939 375
Michie und Webster Lancet 1938 II 373
Miescher Schweiz med Wschr 1940 37 621 891
Miescher Dermat Wschr 114 1 (1942) Schweiz med Wschr 1943 6
Morschhäuser D D Mil Arzt 1942 318
Mulzer und Hopf Med Klin 1938 II 1580
Nagell Arch Kinderheilk 118 133 (1939)
Opitz Med Klin 1940 151
Orgain Zit bei Long und Bliss The clinical use of Sulfanilamide The Macmillan Medical Monographs New York 1939
Pillard Wien klin Wschr 1940 806
Rein und Tibbets Amer J Ophthalm 12 1071 (1939)
Schelling Med Klin 1943 528
Schmidt G Dermat Wschr 1941 379
Schober und Tappeiner (Wien) Münch med Wschr 1940 II 1448
Schreiner K und V Scheiner Wien klin Wschr 1941 Nr 21
Schreus Med Welt 1940 1061
Schubert Med Welt 1940 1037 Ther d Gegenw 1941 8
Schuermann Med Klin 1943 215
Schuermann Med Klin 1943 642
Schultze Dtsch med Wschr 1938 II 1042
Segitz Med Welt 1941 316
v Sirany Med Klin 1940 Nr 50 1941 843
v Slyke und Mitarbeiter J amer med Assoc 116 276 (1941)
Thiers und Blanc Zit bei Grütz und Kroemer
Toegel Münch med Wschr 1939 II 1659
Touraine und Meslin Zit bei Wurm Dtsch med Wschr 1940 74
Wagner Dtsch med Wschr 1943 409
Wawersig Der deutsche Militärarzt 1944 S 58
Witt v an de W Dtsch med Wschr 1930 II 1379

VI Infektionen durch Meningokokken

Die Erkrankungsfälle an epidemischer Meningitis nehmen in Deutschland in den letzten Jahren dauernd zu, obwohl ausgesprochene größere Epidemien nicht beobachtet sind Auch durch Serumbehandlung ist die Letalität nicht in der wünschenswerten Weise gesenkt worden Bei Einführung des Meningokokkenserums während der großen oberschlesischen Epidemie schien es als ob dasselbe außerordentlich wirksam sei Jochmann berichtete seinerzeit über einen Abfall der Sterblichkeit von 70—80% auf 27% Kürzlich hat Löffler an zahlreichen Statistiken des In und Auslandes dargetan, daß die Letalität der Meningokokkenmeningitis in den letzten Jahren trotz ausgiebigster Serumbehandlung noch unverändert hoch geblieben ist, nämlich um rund 50% Duzar teilte aus Ungarn mit daß dort jahrzehntelang epidemische Genickstarre nur selten etwa 1 Fall auf 100000 Einwohner, beobachtete wurde 1939 stieg die Erkrankungsziffer auf mehr als das Zehnfache und 1940 noch weit höher an 90%

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit **Prontosil** im allgemeinen per os verabreicht, zwar in einer Reihe von Beobachtungen Erfolge gesehen wurden, daß aber ein schlagender Einfluß auf die Infektion etwa mit rascherem Freiwerden des Liquors von Erregern und raschem Umschwung des Krankheitsbildes seltener vorkommt

Besonders in USA und Frankreich ist die Behandlung mit Sulfanilamid oder „1162 F" was unserem Prontalbin entspricht teils per os teils intralumbal ausgedehnt zur Anwendung gekommen Vor allem für die schweren Fälle empfahlen **Worms Célice Lelong** und **Tétreau** sofortige Verabreichung einer massiven Dosis I A in kurzen Zwischenräumen und 20 ccm einer 0 85%igen P A Lösung intralumbal nach Ablassen einer entsprechenden Menge Liquors Es sollen am ersten Tage möglichst 10—12 g insgesamt etwa 30 g P A verabreicht werden Schwache Dosen sind unwirksam und rufen lange gegeben nur sulfamidresistente Formen hervor **May** und Mitarbeiter wiesen nachdrücklich darauf hin wie richtig es sei eine energische Initialbehandlung einzuleiten d h sofort eine hohe Konzentration im Liquor zu erreichen Man solle sich also nicht scheuen am ersten Tag in 12stündigem Abstand 2mal zu lumbalpunktieren und jedesmal 20 ccm der obengenannten Lösung zu injizieren Vielleicht sind die Militärstatistiken über Behandlung der epidemischen Meningitis mit S.A Therapie deswegen besonders günstig weil hierbei die S A Therapie besonders frühzeitig einsetzt Auch **Wagner** (Leipzig) konnte mit dieser Behandlung von 14 Kindern 11 retten Ich selbst habe keine persönliche Erfahrung über i l Verabreichung von P A würde aber auch nur in sehr schweren Fällen davon Gebrauch machen Jedenfalls sollte man die intralumbale Anwendung auf schwerste Meningitisfälle beschränken, bei der Meningitis epidemica scheint sie fast stets überflüssig zu sein Bei Streptokokkeninfektionen können jedoch Fälle auftreten, in denen die intralumbale Anwendung notwendig wird und lebensrettend wird (**Tonndorf**) Auf jeden Fall aber dürfen für die intralumbale Injektion nur gut verträgliche neutrale Sulfonamidlösungen wie Prontosil solubile Tibatin Globucid, Albucid Anwendung finden, niemals die alkalisch reagierenden Lösungen von Sulfapyridin (Eubasin) oder Sulfathiazol (Eleudron Cibazol)

Die Erfolge mit Uliron waren noch nicht ganz befriedigend

Oetken (Oldenburg) sah zwar bei 2 Fällen schwerster Meningokokkenmeningitis nach dem zweiten bzw ersten Ulironstoß „überraschende Heilung" doch ist die Krankheitsdauer des ersten Falles 60 Tage des zweiten Falles 15—20 Tage — immerhin eine Zeitspanne bei der nicht mehr von einer plötzlichen Heilwirkung gesprochen werden kann. **Meyer** (Berlin) sah ebenfalls 2 Kranke mit Men mening ausheilen der erste erhielt gleichzeitig Urotropin

verringert werden Das Präparat soll überwiegend peroral gegeben werden bei bewußtlosen Kranken mit Hilfe der Nasensonde

Steinmaurer (Wien) behandelte 27 Fälle mit intralumbaler Injektion von Serum und gleichzeitig Prontosil außerdem mit Lumbalpunktionen, bei welchen möglichst viel Liquor abgelassen und durch eine 0 8%ige Lösung von Prontosil solubile ersetzt wurde dazu Prontosil per os Unter 27 Fällen ergab sich eine Letalität von 11% letztere war in allen Altersstufen ziemlich gleich auch Schwere der Erkrankung und Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik waren nicht ausschlaggebend Hoppe hatte bei 39 Kindern mit Prontalbin per os ebenfalls ein günstiges Ergebnis 31 wurden geheilt von 12 Säuglingen 9 Auffällig war meist der rasche Rückgang des Liquorbefundes und die Besserung des Allgemeinbefindens doch kam es in manchen Fällen trotz Prontosil zu Verschlechterung des Liquorbefundes Zu gleicher Zeit wurde allerdings in Berlin eine ungewöhnlich große Zahl leicht verlaufender Erkrankungen an epidemischer Meningitis beobachtet, wie überhaupt bei dieser Krankheit die Schwere der Erkrankung in den einzelnen Jahren außerordentlich schwankt und z B die Letalität von 1936—1939 zwischen 45 38 25 und 26% wechselte

Camerer (Kinderklinik Köln) behandelte 27 Fälle neben Lumbalpunktionen und Bluttransfusion mit Prontalbin täglich 3—8 Tabletten zu 0 3g 2 Kinder starben wenige Stunden nach der Aufnahme, es bleiben übrig 25 Fälle 9 Säuglinge und 16 Kinder über 1 Jahr Ausgesprochen günstig verliefen 5 Fälle gestorben sind 8 = 32% Der Erfolg war also nicht sehr erheblich

Roche und Sweeny (Dublin) behandelten 1935—1936 insgesamt 36 Fälle mit täglicher Lumbalpunktion und Seruminjektion intralumbal und intramuskulär 75% starben hauptsächlich Säuglinge und Kleinkinder 1937 bis September 1938 wurden 56 Kranke ebenso behandelt unter Zusatz von Prontosil in großen Mengen per os und intramuskulär die Mortalität fiel auf 5% seit Oktober 1938 wird neben Serum Sulfapyridin verabreicht von 10 Fällen starb nur einer!

Sprockhoff (Königsberg) hatte bei 15 mit Prontosilstößen behandelten Fällen nur 2 verloren ein Kind bekam Hydrozephalus 12 konnten geheilt entlassen werden Bei Erbrechen oder starker Benommenheit erhielten die Patienten statt der sonst üblichen Dosis von 3mal 1 bis 3mal 2 Tabletten (je nach Alter) die doppelte Dosis als Zäpfchen Eine schlagartige Wirkung so daß schon in den ersten Tagen sich unter Prontosil das Krankheitsbild besserte war nicht zu beobachten Es kam vielmehr in den ersten Tagen der Prontosilverabreichung noch zur volleren Entwicklung der Krankheit mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes und erst später zur Besserung des Liquorbefundes

Nach Greßner (Topolcany) zeigt Behandlung mit polyvalentem Serum mit Autoliquor oder mit S-A Präparaten (Dipron Prontosil) annähernd gleiche Ergebnisse Durch kombinierte Therapie (Autoliquor Serum Dipron Prontosil) gelang es ihm bei 43 Fällen die Sterblichkeit auf 11,6% gegenüber 33 3% bei ausschließlicher Serumtherapie herabzudrücken

Die Ergebnisse die Saeker aus unserer Kinderabteilung anführt, ergeben keine besonders günstige Wirkung des Prontosil Von 9 vorwiegend schweren Fällen starben 5 die Behandlungszeit war lange genug daß sich die kombinierte Therapie mit Prontosil und Serum hätte auswirken können

Gebauer und Rating (Breslau) gaben eine Übersicht über die Meningitisbehandlung mit den einzelnen Sulfonamiden Nach ihrer Erfahrung hat intralumbale und subokzipitale Prontosilbehandlung im allgemeinen versagt, während Eubasinum sofort wirkte

Eine Reihe von günstigen Resultaten mit Albucidbehandlung ist im letzten Jahr publiziert worden. **Kirchner**, der schon früher bei 18 Erwachsenen und 12 Kleinkindern nur einen Todesfall hatte, teilt jetzt Erfahrungen bei 30 Erwachsenen und 22 Kleinkindern unter 3 Jahren mit. Die Letalität bei diesen 52 Fällen betrug 10%, von den 22 Kleinkindern starben nur 3. Erwachsene erhielten 3mal täglich 2 Tabletten per os und 2mal 5 ccm i. v. oder i. m. für je 7 Tage, am 2. Tage wurden ? ccm Albucidlösung zusammen mit 10—20 ccm physiologischer Kochsalzlösung intralumbal verabreicht, an den anderen Tagen 0,4—0,6 ccm intralumbal. Insgesamt wurden durchschnittlich 43,5 g Albucid gleichzeitig teils i. v., teils i. l., teils per os zugeführt und gut vertragen. Manchmal traten nach ? ccm Albucidlösung intralumbal zugeführt, Schmerzen in der Kreuzbeingegend ausstrahlend in beide Nervi ischiadici auf.

Boeneke (Hamburg) berichtet von 44 mit Serum behandelten Kindern 14 Heilungen (31,8%), von 20 mit Serum und Prontosil behandelten Kindern 16 Heilungen (80%) und von 26 mit Serum und Albucid behandelten Kindern 26 Heilungen = 100% ohne Nebenwirkungen. Er erklärt die kombinierte Behandlung mit Serum und Albucid zur Zeit als die Methode der Wahl. Auch **Gietz** (Jena) empfiehlt die kombinierte Behandlung der Meningitis mit Serum und Albucid, die zunächst intralumbal zugeführt werden, dann noch 4—8 Tage lang täglich 5—10 ccm Albucid i. v., schließlich noch 3 Tage lang 3mal 2 Tabletten per os. Mit wenigen Ausnahmen wurde nur einmal lumbalpunktiert.

Nußbaumer (Klagenfurt) verabreichte 16 Fällen täglich 3 g Albucid (10 ccm) intramuskulär, außerdem eine Lumbalspülung mit 3%iger Albucidlösung. Die Behandlung dauerte 7—14 Tage, insgesamt wurden 40—80 ccm Albucid zugeführt. Meist erfolgte schlagartige Besserung am 3.—5. Behandlungstag. Von Nebenerscheinungen wurde einmal ein tetanischer Krampf ? Minuten lang dauernd, nach Albucid i. l. beobachtet. Von 16 Fällen heilten 14 ohne Restsymptome aus, einer mit Hydrocephalus, einer mit Okulomotoriuslähmung. Auch Edith **Frindte** (Breslau) sah nach großen Dosen Albucid i. l. nur ganz kurz dauernde Krämpfe ohne ernste Schädigungen. 14 Fälle (Kinder) wurden neben hohen Dosen von Meningokokkenserum i. m. und einer Bluttransfusion mit großen Dosen von Albucid i. l., i. v. und peroral behandelt. 2 Kinder starben, 3 zeigten noch in der Klinik Hörstörungen, eines derselben heilte aus. Ein weiteres Kind war nach ½ Jahr noch völlig taub. Die Letalität betrug also beinahe 15%.

Therese **Hoppe** (Berlin), welche über 54 Fälle von Meningokokkenmeningitis berichtete, die mit Eubasinum bzw. Albucid behandelt wurden, gibt dem Albucid den Vorzug, weil es unter 30 bzw. 23 Kindern ausnahmslos zur Heilung führte, ausgezeichnet vertragen wurde und nie Schäden zeigte, während bei 2 S. P. behandelten Kindern blutiges Erbrechen bzw. Hämaturie aufgetreten war. Beide Nebenerscheinungen verschwanden übrigens schlagartig nach Absetzen des Medikamentes. 4 weitere Kinder wurden nachträglich ebenfalls mit Albucid erfolgreich behandelt, darunter 2 Säuglinge, ein 10jähriger Junge mit besonders schwerem Krankheitsbild und ein 2jähriges Mädchen mit schwerster Meningokokkensepsis; alle 4 heilten.

Grunke (Breslau) hatte 1942 unter 50 mit Albucid behandelten Kranken mit epidemischer Meningitis einen Todesfall; er gab nur Albucid, anfangs i. l. und peroral, später nur i. v. und peroral. Serum wurde nicht angewendet. Von Dauerschädigungen blieb nur einmal bei einem Kind nach vorübergehender Taubheit innere Schwerhörigkeit zurück.

Mark (Münster) sah bei 48 mit Albucid behandelten Kranken 92% und bei 41 mit Eubasin Behandelten 87% völlig ausheilen, während von 30 mit Serum und Lumbalpunktion Behandelten nur 4,5% geheilt entlassen werden konnten und 16 = 53,5% starben. **Mark** gab in 10 Fällen Albucid lediglich

und Meningokokkenserum, der zweite nur Uliron insgesamt 19 g Meyer hält danach das Uliron für ein außerst wirksames Mittel zur Behandlung der Men. mening. Einen solchen Schluß aus 2 Fällen zu ziehen ist natürlich unmöglich! Dasselbe trifft für einen geheilten Fall von Januschke und Doppel zu Ein 14 Monate altes Mädchen mit Men mening entfieberte sofort und schlagartig nach gleichzeitiger Verabreichung von Uliron (3 Tage 6 Tabletten) und Meningokokkenserum Von Gehrt wurde zunächst eine Heilung beschrieben bei einem 3½ Monate alten Säugling Heilung trat ein nach dem 4 Uleronstoß insgesamt 36 g Uliron innerhalb von 3 Wochen nach der Klinikaufnahme Später berichtete Gehrt von 19 ausschließlich chemotherapeutisch mit Uliron Präparaten besonders Uliron C behandelten Meningitisfällen Es starben nur drei. Gegenüber der besonders bei Kindern hohen Letalität also ein erheblicher Fortschritt

Schaefer (Köln) berichtete kritisch über Ulironbehandlung von 16 Kindern im Alter von 2 Monaten bis 3 Jahren Es starben 9 = 56,25% von den 8 Säuglingen starben 5 = 62,5% Die zuerst behandelten 5 Kinder konnten sämtlich geheilt entlassen werden dieser Anfangserfolg hielt aber nicht an Es zeigt sich wie vorsichtig Erfolge aus kleinen Statistiken zu beurteilen sind! Aus derselben Klinik hatte Kleinschmidt 50 mit Serum behandelten Fällen 32 ohne Serum behandelte Fälle gegenübergestellt und fand die gleich hohe Letalität bei beiden Gruppen von fast 60% beinahe dieselbe Zahl die auch Schaefer erzielt hatte!

Horst und Paul empfahlen neben entlastender Punktion und Serum in mittleren Dosen kräftige Ulironstöße Bei Säuglingen 3 Tage lang täglich 4 Tabletten Uliron, bei Kindern täglich 3mal 3 bis 3mal 4 Tabletten und bei Erwachsenen täglich 3mal 5 Tabletten 3 Tage lang, nach 5 Tagen Pause wurden die Stöße bis zu 3mal wiederholt Während 1930—38 von 30 Fällen unter Serumbehandlung 20 starben (66,6%), ergab sich bei 16 so behandelten Kranken eine Sterblichkeit von 18,7% (von 4 Säuglingen starben 2, außerdem ein 54jähriger Kranker)

Bei einer 57jährigen Frau mit schwerer Meningitis epidemica (bei Saeler als Fall 2 beschrieben) sahen wir Meningokokkenserum am 2 und 3 Krankheitstag sowie *Uliron* (vom 3 bis 8 Krankheitstag 18 g) ohne Wirkung, dagegen frappierende Heilung durch Eubasinum welches vom 14.—18 Krankheitstag (insgesamt 20 g) gegeben wurde Schon am 15 Krankheitstag entfieberte die Patientin, wurde klar, ebenso der Liquor dessen Kultur nun negatives Resultat gab, auch die Zellzahl ging sehr schnell zurück nach weiteren 8 Tagen war klinische Heilung ohne Defekt erreicht!

Über Albucidbehandlung der Meningokokkenmeningitis liegen eine Reihe von Mitteilungen vor Hager (München) sah in 2 Fällen sehr guten Erfolg (allerdings war gleichzeitig auch Serum verabreicht worden) ebenso Schittenhelm Fröhlich bemerkte in Hannover 1939 gehäuftes Auftreten von epidemischer Meningitis In den letzten 5 Monaten 27 Fälle ebensoviel wie bis dahin innerhalb von 2½ Jahren gezählt worden waren In 23 Fällen gab er neben der üblichen Serumtherapie (40—60 ccm) 7 Tage lang 3mal 2 Tabletten Albucid später auch mehrfach Albucid intravenös Unter 7 Todesfällen handelte es sich 6mal um Säuglinge und Kleinkinder unter 2 Jahren Bei reiner Serumbehandlung hatte die Mortalität 52% betragen

spät kommen. Als besonderen Vorteil registriert Hüttenhain die Möglichkeit, durch Einführung der Eubasinbehandlung die Zahl der Lumbalpunktionen wesentlich verringern zu können, auch Liquorausblasung, Bluttransfusion, intralumbale Serumanwendung sei durch Eubasin ganz oder fast überflüssig geworden. Saeker hebt bei seinen Fällen mit Recht die ungewöhnliche Schnelligkeit der Besserung hervor. Ich habe diese Fälle größtenteils selbst behandelt bzw. gesehen und war immer wieder überrascht, wie schnell sich Temperatur und Allgemeinbefinden nach Eubasinum besserten; der Nachweis von Meningokokken im Liquor gelang meist schon nach 24 Stunden weder kulturell noch im Ausstrich.

Aus einer Arbeit von Saeker entnehme ich die folgende von mir auf Grund der letzten Veröffentlichungen ergänzte Tabelle über Anwendung und Wirkung der S.A.-Derivate bei der Meningokokkenmeningitis:

Mit S.P. behandelt	705 Fälle	Letalität	5,5 %
„ Albucid behandelt	196		10,0 %
„ Prontalbin behandelt	449		19,0 %
„ Uliron behandelt	55		27,0 %

Natürlich ist diese statistische Zusammenstellung stark anfechtbar, weil das Zusammenzählen der einzelnen Fälle keine Rücksicht auf Alter, Schwere der Erkrankung, Art der Behandlung, gleichzeitige Verabreichung von Serum u. a. m. nimmt. Bei 2455 S.A. behandelten Meningitisfällen, über die Beeson aus England berichtet, betrug die Sterblichkeit in der Sulfapyridingruppe 9,71%, in der Prontalbingruppe hingegen nur 7,78% und in der Sulfathiazolgruppe sogar nur 5,26%.

Die Erfahrungen der Kinderärzte auf ihrer Tagung in Wien, September 1940 mitgeteilt, sind durchweg ausgezeichnet. Fanconi (Zürich) bezeichnete es sogar als einen Kunstfehler, wenn man bei Pneumonie und Meningokokkenmeningitis nicht S.P. (Eubasin) gibt.

Keller hat im Juni 1941 in der Medizinischen Gesellschaft Leipzig die chemotherapeutischen Erfolge bei Men. epid. mitgeteilt. 1923—1933 wurden 59 Fälle behandelt, davon kamen 24 zum Exitus. 1938 wurde Behandlung mit S.A. eingeführt. Im gleichen Zeitraum wurden aber 20 Fälle ohne S.A.-Präparate behandelt, 9 derselben starben. Die Letalität beträgt somit ohne S.A. 44%. Mit S.A. wurden insgesamt 67 Kranke behandelt, davon 10 mit Prontosil, 21 mit Albucid, 11 mit S.P., 23 mit S.P. + Liquorspülungen. Von diesen kamen 6 ad exitum, so daß die Letalität 8,95% beträgt. Prontosil änderte den klinischen Verlauf wenig. Albucid und S.P. verkürzen die Fieberperiode auf etwa die Hälfte; nach 4—6 Tagen tritt in der Regel ein Leukozytensturz im Liquor auf, nach 10—14 Tagen ist praktisch eine klinische Heilung erzielt. In schweren Fällen sollte auf Kombination der S.A.-Therapie mit Serumbehandlung und Liquorspülungen nicht verzichtet werden.

Kottlers (Kottbus) behandelte von 30 Kranken mit epidemischer Meningitis (6 Säuglinge, 8 kleine, 3 ältere Kinder, Rest 14—25 Jahre) 21 nur mit

intralumbal (5—10 ccm der 30%igen Albucidlösung), alle konnten ohne Defekt geheilt entlassen werden. Nebenerscheinungen traten nicht auf doch erwähnt Mark daß in allen Fällen direkt nach der i l Injektion des Albucid über krampfartige Schmerzen in den Beinen geklagt wurde dieselben hielten nicht länger als 15—20 Minuten an und gingen ohne Schädigungen vorüber Neuerdings berichtete Oberdisse (Würzburg) über schwere Rückenmarkschädigungen nach endolumbaler Zufuhr von Albucid und lehnt dieselbe als gefährlich und überflüssig ab

Zur Zeit ist m E das wirksamste Mittel bei Meningokokkenmeningitis das **Sulfapyridin** sei es in Form von „M u B 693" oder des Dagénan oder des Eubasinum bzw des Sulfapyridin „Bayer" und „Homburg"

Schon oben ist erwähnt, daß beispielsweise Roche und Sweeny von 10 allerdings gleichzeitig mit Serum behandelten Kranken keinen verloren Osborn (Birmingham) gab 3 Erwachsenen neben täglicher Lumbalpunktion M. und B 693 durchschnittlich 29 g alle drei reagierten gut. Camerer (Köln) hatte bei 64 Fällen vom 1 XII 1937 bis 16 IV 1939, darunter 24 Säuglingen eine Letalität von 48% dagegen bei 59 Fällen (16 Säuglinge) die vom 11 VII 1939 bis 19 V 1940 mit SP (Eubasinum) behandelt wurden eine Letalität von

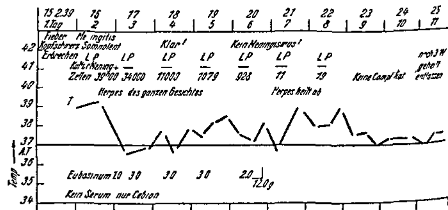


Abb 2 St 11jähriger Schüler schwere *Meningokokkenmeningitis* nach 1° g Eubasinum geheilt

16 9% nach Abzug der in den ersten 30 Stunden Verstorbenen von nur 10,9% Stenger (Göttingen) hatte bei 16 Fällen darunter 6 Säuglingen mit Eubasinum (und gleichzeitig meist auch Meningokokkenserum) sehr gute Erfolge Nur 2 schon hoffnungslos eingelieferte Kinder gingen innerhalb der ersten 36 Stunden zugrunde in 3 allerdings schweren Fällen führte Eubasinum allein die entscheidende Wendung zum Guten herbei Meist rascher Umschwung des Krankheitsbildes während Nackensteifigkeit und vermehrter Zellgehalt noch länger über die Entfieberung hinaus bestehen bleiben Herbst erzielte bei 10 Erwachsenen ausnahmelos Heilung

Sicher wird auch die Eubasinbehandlung nicht ganz vor Enttäuschungen und Fehlschlägen bei dieser unberechenbaren Krankheit bewahren und z B bei der Meningitis epidemica siderans meist zu

kationen vermehrt einstellen, weil eben eine große Zahl von Fällen am Leben bleibt

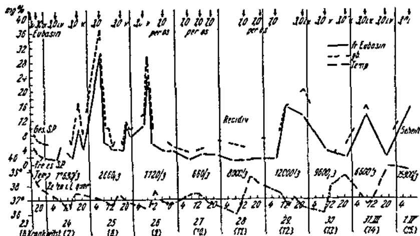


Abb 3 Konzentration des S P im Blut bei 20jährigem Arbeiter mit schwerer Meningokokkenmeningitis Rezidiv am 11 Krankheitstag Heilung

S P wirkt offenbar auf Gruppe I wie Gruppe II der Meningokokken gleichmäßig gut ein Goeters fand 1939 bei 12 schweren Formen von Genickstarre im Kindesalter Typ I in 9 Fällen Typ II in 3 Fällen 1940 verwischten sich aber die Unterschiede und Typ I schien an Bösartigkeit verloren zu haben Rathery und Mitarbeiter hatten 1940 in Paris unter 61 Fällen 60 durch Meningococcus A und nur einen durch Typ B bedingt 11 der Fälle waren sehr schwer perakut und komatos, 14 Fälle akut schwer, mit Krämpfen und Delirien 30 mittelschwer und nur 6 ambulant Sie gaben zum Teil Sulfapyridin peroral allein oder auch gleichzeitig ,1162 F also P A intralumbal Als aktivstes Mittel erwies sich S P an zweiter Stelle P A Serum an dritter Stelle

Bei Verdacht auf Meningitis soll sofort lumbalpunktiert und der Liquor umgehend in Ausstrich und Kultur auf Erreger untersucht werden spater ist das Resultat wenn auch nur kurze Zeit ein S A Derivat verabreicht wurde nicht mehr sicher Inzwischen aber kann noch *vor* bakteriologischer Sicherstellung der Diagnose schon S P verabreicht werden Wie erwähnt geben wir, wenn irgend moglich S P peroral, sonst rektal i m oder i v daneben als Unterstützung Vitamin C und B₁ per injektionem

Daß es auch bei Meningokokkenmeningitis gegen S A völlig resistente Fälle gibt mag der nachfolgend geschilderte Fall dartun

erlaubt, daß das Serum eben besonders bei den schweren Fällen gegeben wurde

Intralumbale Zufuhr von S P mochte ich aufs *dringendste widerraten* Mehrfach sind danach sehr unerfreuliche Schädigungen aufgetreten **Nedelmann** und **Schafer** sahen nach i l Applikation Lähmung des *linken Beines*, **Arlt** *beobachtete bei der Obduktion* eines $3\frac{1}{2}$ jährigen Knaben, der S P i l erhalten hatte, die Hirnbasis, Dura und Ruckenmark wie von feinstem Staubzucker bestäubt, dagegen die Konvexitat, wo die starksten entzündlichen Veranderungen bestanden, frei Es handelte sich um Ausfallung von S P Kristallen aus dem Liquor Auch **Magerl** warnt vor der i l Injektion von Sulfonamiden uberhaupt wegen der Gefahren schwerer neurotoxischer Schadigungen, ebenso **Storring** und **Duensing** Weiteres s unter Nebenwirkungen Abschnitt XVIII

Eine erfolgreiche Behandlung der Men meningitis besteht zur Zeit in moglichst fruhzeitiger Diagnose der Erkrankung, in regelmäßig wiederholtem Ablassen des infizierten Liquors, Einblasung von Luft und fruhzeitiger Verabreichung von S P (Eubasinum) in genugenden Dosen, z B 4mal 2 Tabletten taglich, insgesamt 15—20—25 g in 4 bis 5 Tagen peroral, evtl durch Sonde, intravenos oder als Einlauf Ob nebenbei auch noch Serum intramuskulär zur Unterstützung gegeben werden soll, ist fraglich, jedenfalls soll das Serum nicht intralumbal zugefuhrt werden

Ein von **Strauch** (Halle) mitgeteilter Fall betrifft einen 38jährigen Mann welcher am 5 Krankheitstag wegen Verdachts auf Pneumonie 3mal täglich 1 g Eubasinum erhielt Trotzdem traten am 7 Krankheitstage meningitische Erscheinungen auf der trübe Liquor enthielt kulturell Meningokokken Nach 3maliger Injektion von Meningokokkenserum i m Besserung und Heilung Zweifellos war die verabreichte Dosis Eubasinum zu klein

Abb 3 zeigt den Gehalt des Blutes an gebundenem und freiem S P bei einer schweren Meningokokkenmeningitis, welche teils intravenös teils peroral Eubasin erhielt Am 11 Tag erfolgte ein Rezidiv viel leicht, weil die per os zugefuhrten Mengen von S P zu gering waren Der Liquorspiegel bewegte sich dauernd zwischen 4 und 5 mg% und war kurz vor dem Rezidiv auf 3 mg% abgefallen

Je fruher die S P Behandlung der epidemischen Meningitis einsetzt, um so sicherer ist der Erfolg, um so geringer ist die Zahl der Komplikationen Wir sahen unter unseren 85 Fallen nur 2mal leichten *Hydrozephalus ohne und 2mal mäßigen Hydrozephalus mit* geringen psychosomatischen Folgen Allerdings 3mal eine doppelseitige völlige Innenohrtaubheit Es ist aber dabei zu bedenken, daß von diesen defekt geheilten Fällen ein großer Teil ohne Chemotherapie uberhaupt gestorben wäre Ahnlich wie bei Diphtherie unter Serumbehandlung mussen sich bei erfolgreicher Chemotherapie eigentlich die *Kompli*

wenn Fieberfreiheit nicht erfolgt, muß die Dosis beträchtlich erhöht werden

Ob S Th ebenso prompt wie S P in den Liquor übergeht, erscheint noch nicht endgültig sicher die verabreichten Dosen müssen jedenfalls höher gewählt werden

Mit *Sulfidin* dem russischen Sulfapyridin, konnte Speranski (Moskau) alle 25 damit behandelten Kinder bis zu 2 Jahren nicht nur am Leben erhalten, sondern auch ohne Resterscheinungen entlassen Die Temperatur pflegte am 2 oder 3 Tag abzufallen.

Mit *Ultraseptyl-Chinoin* einem 2 (p Aminobenzolsulfamido)4 methylthiazol behandelte Telegdi (Budapest) 45 Fälle, darunter 2 Säuglinge (10—12 Tabletten täglich etwa 6—15 Tage lang) und sah dabei günstigen Verlauf, keine schweren Komplikationen und abgekürzte Krankheitsdauer, durchschnittlich 11 Tage während früher mit Serum 25 Tage nötig waren

„Dolmina , ein S P Präparat, dem eine Bernsteinsäuregruppe angelagert wurde, wodurch es angeblich vollkommen ungiftig geworden sein soll, hat Wokurek (Brünn) bei 17 über 1 Jahr alten Kindern mit gutem Erfolg angewandt 2 Todesfälle, wovon einer hyperakut nach 24 Stunden ein anderer später zu Hause starb und 3 mal Schwerhörigkeit Bei 4 Säuglingen von 1—11 Monaten kein Erfolg alle starben.

Fast alle Berichte der letzten *Zeit* (Hodes und Strong, Hesemann, Roux und Chevé, Cushing Fairbrother, Williams, Duancie, Widemann I Bauer Aaronsen, Dingle und Mitarbeiter hatten mit S P S Th zum Teil auch mit Diazin ausgezeichnete Ergebnisse Nach den Erfahrungen von Hodes und Strong waren S Th. und Sulfapyrimidin bei Meningokokken Meningitis wirksamer als P A Sie verabreichten Erwachsenen eine tägliche Dosis von 4—6 g Kindern 0 1 g/kg und zwar P A, S P, S Th oder Sulfapyrimidin (Sulfadiazin) Die Konzentration der Sulfonamide im Liquor betrug meist ½—⅓ der im Blut erreichten Konzentration, am niedrigsten war die Liquorkonzentration bei S Th trotzdem war das Präparat wirksam Von P.A waren Blutkonzentrationen von 10—15 mg% erforderlich, von Sulfapyrimidin 8—12 mg% von S Th 6—10 mg%, schwere Fälle brauchen mehr Über den dramatischen Abfall der Sterblichkeit an Meningokokkenmeningitis in England durch die Chemotherapie mit den Sulfonamiden berichtet Jubb

Für alle postmeningitischen Komplikationen (nachschwelende Entzündung Hydrocephalus internus) empfiehlt Kugelmeier die Behandlung mit Pyriferinjektionen.

Nach meiner persönlichen Überzeugung ist die sofortige Verabreichung massiver Dosen von S P per os in fast allen Fällen geeignet, eine epidemische Meningitis sofort zum Still tand und weiterhin zur

Alfred 15jähriger Lehrling 6 8—11 8 1942 hat am Abend zuvor unreife Birnen und Eis gegessen nachts Kopfschmerzen und Erbrechen, seit morgens 5 Uhr sehr unruhig Erkrankungen in der Umgebung nicht bekannt.

Mit deutlichen Erscheinungen einer Meningitis aufgenommen gering es Fieber, kein Hautausschlag, Liquor trube erhöhter Druck Pandy Nonne positiv enthält Meningokokken Täglich Lumbalpunktion Liquor bleibt bis zum Schluß trübe, obwohl am 1 Behandlungstag schon 2 0 ccm Eubasin i v und 4 0 ccm i m gegeben wurde Am 2 Tag insgesamt 10,0 ccm Eubasin i m, am 3 Tag 7 0 ccm am 4 Tag 6 0 ccm ebenso am 5 Einmal wurde auch 1,5 ccm Albucid intralumbal injiziert — alles ohne Erfolg Ebenso Vitamin B und C so wie 50%ige Dextroselösung i v Am 6 Krankheitstag unter zunehmender Somnolenz Exitus

Obduktion geringgradige eitrige Leptomeningitis ziemlich ausgedehnte jedoch geringgradige frische subdurale Blutungen über beiden Großhirnhemisphären sowie besonders an der Schädelbasis Hyperämie des Gehirns und seiner Häute Mäßig lipoidreiche Nebennieren Mikroskopisch weiche Hirnhäute in mäßigem Grade eitrig infiltriert starkes Ödem der Hirnhäute Gehirnsubstanz o B kein Anhalt für Encephalitis beträchtliche Hyperämie

In diesem Falle hatte vielleicht eine energische Serumbehandlung Erfolg gehabt, wie dies Simon (Heidelberg) bei einem 3jährigen Madchen beobachtete, hier versagte das Eubasin, wahrend nach Einspritzung von 175 ccm gruppengleichen Serums von einem Spender, der in der 3 Woche der Genesung nach Meningokokkenmeningitis stand, schlagartig Besserung innerhalb weniger Stunden eintrat

Nach Weersma beeinflußt gleichzeitige Serumbehandlung (neben S P) den Verlauf nicht gunstig, im Gegenteil verzogere die Serumkrankheit die endgultige klinische Heilung (siehe auch Jubb) Andererseits versuchte kürzlich J v Rieben nachzuweisen, daß bei der Serumbehandlung der epidemischen Meningitis die Serumkrankheit allein ebenso gunstig wirken kann wie die spezifischen Schutzstoffe Von Kindern, die nicht mit Serumexanthem reagierten, starben alle, von 21 Kindern, die Serumkrankheit durchmachten, nur 4

Neben Eubasin und Bluttransfusionen behandelte Andreeff 15 Kinder mit epidemischer Meningitis gleichzeitig noch mit Diphtherie Hammelserum in Mengen von 30—100 ccm um möglichst ein Serumexanthem auszulösen wodurch nach Mader ein günstiger Einfluß auf den Verlauf der epidemischen Meningitis ausgelöst werden soll

Neuerdings hat sich **Sulfathiazol** (S Th) ebenfalls als wirksam erwiesen S Th, hergestellt von Fosbinder und Walter sowie unabhängig davon von Lott und Bergeim 1939 wurde 1940 als „Ciba 3714", dann als Cibazol in der Schweiz und in Deutschland unter dem Namen Eleudron' hergestellt Gsell bezeichnet die Wirkung von S Th bei Meningokokkenerkrankungen auf Grund von 7 Fallen von Men epidemica als elektiv rasches Verschwinden der Meningokokken aus dem Liquor Aufhellung des letzteren Auch Pulver teilte 23 Fälle geheilter Men epidemica mit er gab in 4—7 Tagen 12—20 g Bei Auftreten von Komplikationen oder

Mann, der bis dahin 55 Tage lang gefiebert hatte, schon nach der ersten Dosis Sulfapyridin dauernde Entfieberung und Heilung Es ist allerdings daran zu erinnern daß manche Fälle von chronischer Meningokokkensepsis auch spontan entfiebern und ausheilen können Schittenhelm (München) hatte mit Albucid bei Meningokokkensepsis Erfolg

Balen sah 5 Jahre nach epidemischer Meningitis ein Rezidiv als chronische Form der Meningokokkensepsis mit Muskel und Gelenkschmerzen hämorrhagischen Eruptionen auf der Haut und intermittierendem Fieber S P war auch in diesem Fall in hoher Dosis (6—9 Tabletten täglich) erfolgreich Gregory und Mitarbeiter sahen bei einer kleinen Epidemie auf Rhode Island bei einem 20jährigen mit Antiserum Behandelten 12 Tage später eine Meningokokkämie sich entwickeln Der Fall heilte nach langer Behandlung mit Serum Vakzine und schließlich S A aus Die Verff hatten bei 43 Fällen mit Antimeningokokkenserum eine Sterblichkeit von 41 8% und bei 35 mit Meningokokkenantitoxin Behandelten 42,4% Eine Gruppe von 29 Fällen erhielt nur Sulfanilamid die Sterblichkeit dieser Gruppe war 17 2%, dabei keine Komplikationen

Die chronische Meningokokkenseptikämie ist sicher viel häufiger als allgemein angenommen wird sie wird oft übersehen und für Gelenkrheumatismus Grippe, Erythema nodosum im Felde auch wohl für Schützengrabenfieber (Fünftagefieber) gehalten Stott und Copeman sahen beim britischen Expeditionskorps während einer Epidemie von epidemischer Meningitis innerhalb 9 Wochen 17 solche Fälle das klinische Bild wurde neben plötzlichem Beginn mit Schüttelfrost Kopfschmerzen und starken wandernden Gelenk und Muskelschmerzen nach einigen Tagen beherrscht von dem charakteristischen Hautausschlag Flecken Knötchen, Petechien Meningitische Erscheinungen fehlen dabei das Fieber kann unbeeinflußt Wochen oder Monate andauern Hauptkomplikation ist Meningitis und infektiöse Endokarditis Behandlung mit S P per os führt eine oft dramatische Heilung herbei Innerhalb 24 Stunden waren 15 so behandelte Kranke von Stott und Copeman praktisch geheilt

Sperandio (Wien) hat kürzlich über einen geheilten Fall von Meningokokkenmeningitis und sepsis berichtet

Der 5monatige Säugling zeigte hämorrhagisches Exanthem aller Extremitäten des Gesichtes und des Stammes Der trübe Liquor ergab kulturell Meningokokken Es wurde sofort Cibazol ?mal täglich ½ Ampulle 3 Tage lang dann 1mal täglich ½ Ampulle bis zum 8 Tag insgesamt 5½ g Cibazol eingespritzt.

Auch Duzar weist auf diese schweren toxischen Fälle bei Kindern hin deren klinischer Verlauf und Sektionsbefund oft völlig identisch mit dem *Waterhouse Friderichsen Syndrom* war Von 7 solchen Kindern konnte er 2 durch i v Injektion von Ponin dem ungari

Ausheilung zu bringen Man muß allerdings zugeben daß es vereinzelte Falle gibt, bei welchen die S P Behandlung — auch richtig, in genugend großen Stoßen verabreicht — versagt, während die Serumbehandlung hierbei gelegentlich noch lebensrettend wirken kann Rathery und Mitarbeiter konnten z B von 11 solchen Fallen 9 retten, Martin und Mitarbeiter mußten bei 2 schweren Rückfallen von Meningitis nach S P Behandlung noch Serum verabreichen bis völlige Heilung erfolgte, auch Gournay und Molitor erwahnen einen solchen Fall Wenn eine epidemische Meningitis innerhalb 5 Tagen auf energische S A Behandlung nicht anspricht oder wenn von vornherein ein besonders akuter schwerer und foudroyanter Verlauf besteht, zogere man nicht mit der Verabreichung von Serum teils i v, teils i m, teils i l

Die Umgebung von Kranken mit Zerebrospinalmeningitis kann vielleicht mit Erfolg durch Uliron C (3mal taglich 0,25 per os) oder S Th (3mal taglich 0,5 g per os) geschutzt werden Dasselbe ist auch zu versuchen bei Meningokokkenausscheidern

In der letzten Zeit mehren sich solche Mitteilungen uber gunstige Wirkung der S A Verabreichung zur Verhutung von epidemischer Meningitis Eine Bekampfung der gesunden oder leicht katarrhalisch erkrankten Meningokokkentrager ist nach Mark (Munster) aussichtsreich sei es durch perorale Verabreichung von S P (4 Tage lang 3mal taglich 2 Tabletten) oder durch Albucid (2 Tage lang je 2mal taglich i v 5 ccm) Marquézy Brumpt und Thomas verabreichten an Keimtrager 1162 F (P A) peroral (3 Tage lang je 3 g, 2 Tage lang je 2 g und 3 Tage lang je 1 g, insgesamt in 8 Tagen 16 g) Die meisten dieser Keimtrager konnten ihrer Arbeit nachgehen, 97% waren nach 6 Tagen keimfrei, zeigten aber nach weiteren 10 Tagen in 25% doch wieder Ruckfalle Die prophylaktische Verabreichung von P A an alle Personen in der Umgebung eines Meningitiskranken ergab nach Célice und Mitarbeiter Lesné und Ronget recht gute Resultate Auf solche Weise laßt sich eine Epidemie verhältnismaßig rasch und leicht eindammen Diese Prophylaxe scheint auch wesentlich wirksamer zu sein als z B die Schließung einer Schule wobei die Krankheit erst recht durch die entlassenen Schuler Verbreitung findet Prontalbin, S P und S Th dürften nach den letzten Veroffentlichungen ungefahr gleich gunstig wirken Die orale Zufuhr kann unterstutzt werden durch lokale Anwendung z B Aufschnupfen von reinem Prontalbin Pulver resp M P Puder in die Nase oder Gurgeln mit einer 1%igen Lösung desselben

Allgemeininfektionen durch Meningokokken geben nach Long und Bliss mit S A Behandlung sehr zufriedenstellende Resultate sie sahen in 5 Fällen von akuter Meningokokkamie ohne Zeichen von Meningitis Heilung Auch Dimson beobachtete bei einem 20jährigen

Mann, der bereits 55 Tage lang gefiebert hatte, schon nach der ersten Dosis Sulfapyridin dauernde Entfieberung und Heilung. Es ist allerdings daran zu erinnern, daß manche Fälle von chronischer Meningokokkensepsis auch spontan entfiebern und ausheilen können. **Schittenheim** (München) hatte mit *Albucid* bei Meningokokkensepsis Erfolg.

Baker sah 5 Jahre nach epidemischer Meningitis ein Rezidiv als chronische Form der Meningokokkensepsis *mit* Muskel- und Gelenkschmerzen, hämorrhagischen Eruptionen auf der Haut und *intermittierendem* Fieber. S.P. war auch in diesem Fall in hoher Dosis (6—9 Tabletten täglich) erfolgreich. **Gregory** und Mitarbeiter sahen bei einer kleinen Epidemie auf Rhode Island bei einem 20jährigen mit Antiserum Behandelten 12 Tage später eine Meningokokkämie sich entwickeln. Der Fall heilte nach langer Behandlung mit Serum, Vakzine und schließlich S.A. aus. Die Verff. hatten bei 43 Fällen mit Antimeningokokkenserum eine Sterblichkeit von 41,8% und bei 38 mit Meningokokkenantitoxin Behandelten 42,1%. Eine Gruppe von 29 Fällen erhielt nur Sulfanilamid, die Sterblichkeit dieser Gruppe war 17,2%, dabei keine Komplikationen.

Die chronische Meningokokkensepsis ist sicher viel häufiger, als allgemein angenommen wird. Sie wird oft übersehen und für Gelenkrheumatismus, Grippe, Erythema nodosum, im Felde auch wohl für Schützengrabenfieber (Fünftagefieber) gehalten. **Stott** und **Copeman** sahen beim britischen Expeditionskorps während einer Epidemie von epidemischer Meningitis innerhalb 9 Wochen 17 solche Fälle. Das klinische Bild wurde neben plötzlichem Beginn mit Schüttelfrost, Kopfschmerzen und starken wandernden Gelenk- und Muskelschmerzen nach einigen Tagen beherrscht von dem charakteristischen Hautausschlag: Flecken, Knötchen, Petechien. Meningitische Erscheinungen fehlen dabei, das Fieber kann unbeeinflußt Wochen oder Monate andauern. Hauptkomplikation ist Meningitis und infektiöse Endokarditis. Behandlung mit S.P. per os führt eine oft dramatische Heilung herbei. Innerhalb 24 Stunden waren 15 so behandelte Kranke von **Stott** und **Copeman** praktisch geheilt.

Sperandio (Wien) hat kürzlich über einen geheilten Fall von Meningokokkenmeningitis und -sepsis berichtet.

Der 5monatige Säugling zeigte hämorrhagisches Exanthem aller Extremitäten, des Gesichtes und des Stammes. Der trübe Liquor ergab kulturell Meningokokken. Es wurde sofort Cibazol 2mal täglich 1/4 Ampulle 3 Tage lang, dann 1mal täglich 1/2 Ampulle bis zum 8. Tag, insgesamt 5 1/2 g Cibazol eingespritzt.

Auch **Duzár** weist auf diese schweren toxischen Fälle bei Kindern hin, deren klinischer Verlauf und Sektionsbefund oft völlig identisch mit dem *Waterhouse-Friderichsen-Syndrom* war. Von 7 solchen Kindern konnte er 2 durch i.v. Injektion von Ronin, dem ungari-

schen S P bzw von Ultraseptyl, einem S Th Praparat, retten Die Blutkultur ergibt in solchen Fallen nicht immer Wachstum von Meningokokken Auch Grace und Mitarbeiter sahen im Februar 1940 dieses eigenartige Syndrom kurz hintereinander bei 3 Autopsien und empfehlen fur solche Falle sofortige Verabreichung von S P per os oder i m sowie Bekampfung des schwersten Schocks durch Bluttransfusion und Adrenalin Auf diese Weise konnten sie kurzlich eine 40jahrige Frau mit allen klinischen Zeichen der Erkrankung am Leben erhalten

Mit dem klinischen Bilde des *Waterhouse Friderichsen Syndroms* haben sich neuerdings Landis sowie Lindsay und Mitarbeiter (Washington) beschäftigt, die letzteren teilen 7 eigene Beobachtungen mit in 4 Fallen lag Infektion durch Meningokokken, 2mal durch Influenzabazillen vor Auch Brakhage (Stettin) weist auf diese schwerste perakute Meningokokkensepsis hin, bei welcher nur eine sehr energische und sofort einsetzende S A Behandlung manchmal Erfolg haben kann

Lemièrre sah bei einer 21jahrigen Frau nach Heilung ihrer Zerebrospinalmeningitis eine eitrige Entzündung des linken Knie und Hüftgelenks auftreten, das Kniegelenk wurde an 3 aufeinander folgenden Tagen punktiert und jedesmal 20 ccm einer 0,8%igen Lösung von 1162 F (P A) intraartikular eingespritzt, in das linke Huftgelenk erfolgte eine Injektion Sofort verschwanden Fieber und Gelenkbeschwerden, vollige Ausheilung

Nach v Monakow, welcher im Kinderspital Basel mit S P bei 26 Kranken die Letalitat von 70% auf 11,5% absinken sah werden die kreislaufgeschadigten sog enzephalo adrenalen Falle nicht oder kaum beeinflußt, bei schweren enzephalitischen Fällen trug die Bluttransfusion sehr wesentlich zur Heilung bei

Auch bei akuten, durch Pseudomeningokokken hervorgerufenen Meningitiden erzielten Chevrel und Chevrel Heilung (Kind von 4 Jahren mit eitriger Meningitis, im Liquor Mikrokokkus catarrhalis)

Anhangsweise sei hier erwahnt, daß Kretschmer (Marburg) die akute disseminierte Encephalomyelitis — die in den letzten Jahren an Haufigkeit zunahm — erfolgreich mit Eubasinstoßen (5 Tage hintereinander je 3mal 2 Tabletten dann 5 Tage Pause, dann nochmals 5tagiger Eubasinstoß) behandelte, nebenher gab er 3mal wochentlich eine Eigenblutinjektion zu 5 ccm im ganzen etwa 12 Injektionen

Literatur

Aaronsen Nord Med Stockholm 1941 3609
Andreef Arch f Kinderhlk 123 173 (1941)
Arlt Klin Wschr 1941 268
Assmann Dtsch med Wschr 1943 II 679

Balen Nederl Tijdschr Geneesk 1939 4632
Banks H. Stanley Lancet 1938 II 7—13 1939 I 921
Bauer Arch f. Kinderhlk 125 65 (1942)
Beeson Brit. Med J 1943 S 497
Beesón und Westermann Brit. med. Journ 24 April 1942 S 497
Beumer H Z. ärztl Fortbild 21 646 (1939)
Boehncke Z. Kinderheilk. 62 (1940)
Brakhage Arch f Kinderhlk. 123, 153 (1941)
Bryant J., und H D Fairman Lancet 1939 I 923—926
Camerer Dtsch med. Wschr 1939 1568 1940 905
Célice J Bull Soc méd. Hôp Paris III 56 204 (1940)
Célice und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris III 56 217 (1940)
Chevrel und Chevrel Paris méd. 1939 II 295
Cushing Brit. med Journ. Nr 4161 439 1940
Dimson Lancet 1938 II 424
Dingle und Mitarbeiter J A M A 116 2666 1941
Duancic Wien med Wschr 1942 962.
Duensing Med klin 1942 Nr 43 1029
Duzár J Mschr Kinderheilk 87 159 (1941)
Fairbrother Brit. med Journ Nr 4172 859 1940
Frindte Edith Med. Klin 1940 1436
Fröhlich Münch med Wschr 1939 1505
Gebauer und Pating Munch med. Wschr 1940 1293
Gehrt Dtsch med. Wschr 1938 I 409 Mschr Kinderheilk 80 H 5 u 6
Gietz Med Welt 1940 627
Goeters Klin Wschr 1940 1141
Grace Harrison Davie Lancet 239 102 (1940)
Gournay und Molitor Bull Soc méd Hôp Paris III 56 163 (1940)
Gregory und Mitarbeiter J amer med Assoc 115 1091 (1940)
Gressner E. Wien med. Wschr 1941 Nr 25
Grunke Klin Wschr 1940 II, 1195
Gsell Schweiz med Wschr 1940 342
Haase Med Klin 1940 Nr 29
Hager Münch. med Wschr 1939 1040
Herbst Dtsch med. Wschr 1939 1293
Hesemann Arch f Kinderhlk 126 84 (1942)
Hodes und Strong J A M A. 119 691 (1942)
Hoesch K. Übertragbare Genickstarre und atyp Enzeph Leipzig 1940
Hoppe Th Dtsch. med. Wschr 1939 1194
Hoppe Dtsch med. Wschr 1941 39
Horst und Paul Dtsch. med. Wschr 1940 1081
Hüttenhain Erna Med. Klin 1939 1634
Januschke H und H. Doppel Dtsch med. Wschr 1938 II 1360
Jauerneck und Gueffroy Klin Wschr 1937 Nr 44
Jubb Brit. med. J 1943 501
Keller Ref Münch med. Wschr 1941 897
Kirchner Med. Welt 1940 1291
Kottlors Med. Klin 1941 II 994
Kretschmer Dtsch. med. Wschr 1942 Nr 43
Kugelmeier Zschr klin Med 137 60
Landis Schweiz med Wschr 1942 968
Lolong und Tetreau Bull. Soc méd Hôp Paris III 56 195 (1940)
Lemiérre Bull Soc méd Hôp 56 211 (1940)
Lesné und Ronget Bull Soc méd. Hôp Paris III 56 214 (1940)

Lindsay und Mitarbeiter *Am J med Sci 201 263 (1941)*
Löffler G Veröff Volksgesdh.dienstes **50** H 9 (1938)
Magerl Klin Wschr **1941** 119
Mark Med Welt **1941** 549 580
Marquezy, Brumpt und Thomas Bull Soc med Hôp Paris III **56** *1459 (1938)* und *173* (1940)
Martin und Mitarbeiter Bull Soc méd. Hôp Paris, III 56 180 (1940)
May und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris III **56** 156 (1940)
Meyer H.H Dtsch med Wschr **1939 II** 1084
Monakow, L v Ann paediatr **156** 92 (1941)
Muraz Chirle und Queguinez Presse méd **46** 1113 (1938)
Nadosy Franz v Münch med Wschr **1940** 1350
Nedelmann und Schaefer Dtsch med Wschr **1940 II** 1399
Norby Gregers Nord med Ark (schwed) **1939** 1478
Nußbaumer Wien med Wschr 1940 Nr 46
Oberdisse K Klin Wschr **1942** 230
Oetken Dtsch med Wschr **1938 II** 1683
Osborn W H Brit med J 4094 1281 (1939)
Poinso R P Claudo J Aubanel und A de Balmann Bull Soc méd Hôp Paris **3** 55 891—896 (1939)
Pongratz Dtsch med Wschr **1937 I** 1015
Pulver Schweiz med Wschr **1940** 887
Pathery und Mitarbeiter Bull Soc med Hop Paris III 56 544 (1940)
Rieben J v Mschr Kinderheilk **81** 102 (1939)
Roche W I und C I McSweeny Brit med J **1939** 1278
Roux und Chevé Presse med **1942 II** 644
Saeker G Klin Wschr **1939** Nr 34/35 1141—1145 und 1183—1188
— Klin Wschr **1940** 757 780 und 873
— *Kurse ärztl Fortbild 1941 H 5 29*
— Ther Gegenw **82** 116 (1941) — Münch med Wschr **1941** 938
Schaefer K.H Dtsch med Wschr **1939** 165—168
Schittenhelm Münch med Wschr **1939** 1293
Simon Kinderärztl. Praxis **1941** Nr 10
Somers R B Usher Lancet **1939 I** 921—922
Sperandio Kinderärztl Praxis **1943** 91
Speranski Sowj Med **1940** Nr 16 Ref Münch med Wschr **1941** 508
Sprockhoff O Dtsch med Wschr **1939** 1079
Steinmaurer Hansjorg Wien klin Wschr **1938** 846
Stenger K Dtsch. med Wschr **1939** 973
Störring Nervenarzt **1941** 352
Stott und Copeman Lancet **1940 I** 1116
Strauch Dtsch med Wschr **1942 II** 1150
Telegdi Klin Wschr 1940 II 989
Tonndorf Zbl f Chir **69** 807 (1942) und Dtsch med Wschr **1942** 393
Waghelstein I M J amer med Assoc **111** 2172 (1938)
Wagner E Wien med Wschr **1940** 663
Weersma M Nederl Tijdschr Geneesk **1940** 1610
Widemann Mschr f Kinderhlk *88 313 (1941)*
Williams Lancet **1942 II** 642
Wokurek Wien klin Wschr **1940** 167
Worms R Bull Soc méd Hôp Paris III **56** 322 (1940)
— Presse méd **1941 I** 25

VII Infektionen durch Pneumokokken

A Lobäre Pneumonie

Die akute Lungenentzündung mit ihrem typischen Verlauf ist wie kaum eine andere Krankheit geeignet den Wert oder Unwert einer Therapie aufzuzeigen Sie ist aber auch bei der zunehmenden Häufigkeit in den letzten Jahren — 1934 starben in Deutschland über 50000 Kranke an Lungenentzündung — bei ihrer immer noch zweifelhaften Prognose und ihren schweren Komplikationen eine Krankheit deren erfolgreiche Bekämpfung für das Volkswohl unerläßlich ist

Über die Zunahme der lobären Lungenentzündungen in den letzten Jahren wird von verschiedenen Seiten berichtet. Ich selbst wies 1939 darauf hin daß in den Jahren 1934 bis 1938 unter 10570 Obduktionen unseres Krankenhauses 303mal fibrinöse Pneumonie sowie — in den letzten 3 Jahren getrennt aufgezählt — 104mal Mukosuspneumonie als Todesursache festgestellt wurden Es war also bei 407 von 10570 = rund 3,8 % aller Sektionen Pneumonie als Todesursache anzusehen Im Jahre 1938 stieg die Zahl der an lobärer Pneumonie Gestorbenen auf 108 von 2346 Sektionen = rund 5 % 1939 waren die entsprechenden Zahlen 117 von 2808 Sektionen = rund 4 %

Die Letalität der lobären Pneumonie ist immer noch erschreckend hoch Sie wird im allgemeinen (ohne Serumbehandlung) auf 20—30 % angegeben ist im übrigen natürlich von einer großen Reihe von Einzelfaktoren abhängig durchschnittliches Alter der Kranken — heute ein sehr wichtiger Punkt! — Verhalten des Kreislaufs Zeitpunkt des Eintritts ärztlicher Betreuung bzw Krankenhausaufnahme letzten Endes ist auch maßgebend der Pneumokokkentyp der im Einzelfall als Erreger in Betracht kommt — und der Genius epidemicus

Über die Verteilung dieser Typen auf die Gesamtzahl der Pneumonien an einzelnen Orten lauten die Angaben recht verschieden im allgemeinen wird als häufigster Erreger der echten Pneumonie Typ I dann Typ II seltener Typ III bezeichnet, während die übrigen Typen (Typ X) mehr als Erreger von Bronchopneumonien in Frage kommen Bei meinem Krankengut in Hamburg erhielt Winkler 1938 bei 90 daraufhin genau untersuchten Fällen wesentlich andere Zahlen 22 Pneumonien entfielen auf Typ I 12 auf Typ II 29 auf Typ III und 27 auf Typ X die Letalität betrug bei Typ I 18,2 bei Typ II 0 bei Typ III 41 % nach dem 50 Lebensjahr stieg die Letalität der an Mukosuspneumonie Erkrankten auf beinahe 50 % Zum Vergleich sei eine Statistik von Alessandri und Armijo aus Santiago (Chile) mitgeteilt Unter 151 Pneumoniekranken gehörten 50 = 33,1 % zu Typ I weitere 28 = 18,4 % zu Typ II und 9 = 5,9 % zu Typ III Von den übrigen Typen war Typ VII mit 11,9 % am häufigsten Unter 34 Serumbehandelten hatten 8 eine positive Blutkultur wovon nur einer an Endocarditis lenta starb

Vor allem aus USA wurde in vielen Arbeiten hervorgehoben wie wichtig der Ausfall der *Blutkultur* prognostisch zu bewerten sei Ganz überwiegend sind es die schweren Fälle bei denen — abgesehen von der initialen Bakteriämie — schon in frühen Krankheitstagen eine positive Blutkultur den Ernst der Erkrankung anzeigt

Bisher stand für die Behandlung der Pneumonie außer den üblichen Mitteln für Kreislauf und Herz, Senfwickel, Sauerstoff, Bluttransfusion im wesentlichen zur Verfügung das Chinin und das spezifische Pneumokokkenserum Die Hoffnung, welche man auf die kupierende Wirkung und die Heilungsunterstützung des Chinins setzte, hat sich im großen ganzen nicht erfüllt Die Erfolge mit spezifischem Serum, wie sie in erdrückender Fülle z B aus USA berichtet werden, können nicht angezweifelt werden Voraussetzung dafür ist aber frühzeitiger Eintritt in die Serumbehandlung und wenn möglich, vorhergegangene *Typenbestimmung aus dem Sputum* Beides ist in zahlreichen Städten Nordamerikas durch vorbildliche Organisation erreicht worden Die Kosten der Serumbehandlung sind erheblich und würden sich wenn man die amerikanischen Vorschriften über große Dosen übernimmt, auf rund 80—100 Mark pro Fall stellen.

Wiele und Ibeling stellten 1940 für Essen und durch Umfrage für das Ruhrgebiet eine Häufung von Pneumonien mit zum Teil ausgesprochen toxischem Charakter und einer Gesamtmortalität zwischen 12 und 50% fest

Unter 230 im Krupp Krankenhaus zu Essen in den letzten 20 Monaten aufgenommenen akuten Pneumonien wurden 100 ein über den anderen Fall abwechselnd mit und ohne Serum behandelt Es gehörten zu Typ I 16 mit und 20 ohne Serum Behandelte zu Typ II 23 bzw 19 zu Typ X je 11 Bei beiden Gruppen war die Zahl der Gestorbenen 15 also 30% — ein offenkundiger Mißerfolg der Serumbehandlung obwohl erhebliche Dosen intravenös verabreicht wurden! Als Hauptgründe für die Versager betrachtet Wiele die verspätete Einlieferung (7% am ersten Tag 25% am zweiten 14% am dritten 20% am vierten und 15% am fünften und sechsten Krankheitstag) Wahrscheinlich aber ist der Kernpunkt des Versagens im Serum selbst zu suchen welches zwar Schutzsubstanzen aber nicht Antitoxine enthält.

Neuerdings ist in USA an Stelle des Antipneumokokken Pferdeserums ein solches von Kaninchen empfohlen worden, dessen Herstellung leichter, rascher und billiger ist Wood jr (Baltimore) hat 50 Kranke damit behandelt von 8 Kranken mit Typ III starben 4 von den 42 übrigbleibenden hatten 26 Bakteriämie und ebenso viele Verdichtung in mehreren Lappen, die Letalität unter diesen betrug 14,3% Empyem trat in 7% auf Die Serumverabreichung war in 50% von Fieber, in 41% von Schüttelfrost und ebenso häufig von Serumkrankheit gefolgt Der Bericht gibt also ein Bild von der Wirksamkeit aber auch von den unerfreulichen Nebenwirkungen des Serums

Ideales Ziel einer Pneumoniebehandlung wäre ein Mittel, welches per os verabreicht, ohne unangenehme Nebenwirkungen nicht bloß in den ersten Krankheitstagen, sondern auch noch später zu einer sofort eintretenden Kupierung der Pneumonie führt, und wenn möglich, das Auftreten ernster Komplikationen wie Empyem Allgemeininfektion

Endokarditis und Meningitis verhütet. Die em Ideal hat uns die Chemotherapie in den letzten Jahren schon recht nahe gebracht! Nochmals aber sei daran erinnert, daß auch bei der Beurteilung der Pneumonieheilung alle Umstände berücksichtigt werden müssen, die oben aufgezählt sind und daß ganz besonders schon allein die Tatsache des frühen Krankenhauseintrittes bei der Pneumonie — wie bei anderen akuten Infektionskrankheiten, z. B. Fleckfieber, Typhus abdominalis — die Prognose nicht unwesentlich verbessert.

Selbstverständlich muß die statistische Verwertung von Heilungserfolgen alle diese Gesichtspunkte berücksichtigen, ebenso aber auch die Änderung des Genius epidemicus; es dürfen z. B., wie **Mark** richtig hervorhebt, nicht ohne weiteres Beobachtungen des Vorjahres mit denen des nächsten Jahres verglichen werden. **Mark** führt ein instruktives Beispiel hierfür an: die Letalität der Pneumonie war im ersten Kriegsjahr auffällig gering, was vielfach auf die gute Wirkung des Eubasin bezogen wurde; er selbst hat nun vom 1. Oktober 1939 bis Frühjahr 1941 unter über 70 Fällen von Lappenpneumonie seiner inneren Abteilung im Standortlazarett Münster nur einen Todesfall beobachtet, gleichgültig, ob er alternierend zur symptomatischen Behandlung zusätzlich Eubasin oder Chinin. calc. oder keines von beiden verwandte. Die Verlaufsart dieser Epidemie war eben — bei Soldaten — besonders gutartig mit einer besonders geringen Mortalität! Auch **Rudebeck** (Helsingborg) berechnet für 455 kruppöse Pneumonien in den Jahren 1925—38 nur 13% Letalität — also schon ohne Sulfonamidbehandlung einen ungewöhnlich günstigen Verlauf.

H. Krauß hat aus der Klinik Brauchle (Dresden) von 150 nur mit Fasten, Darmspülungen und Freiluft behandelten Pneumonien 18 = 13,7 % verloren. Es handelte sich um Lappenpneumonien; nicht berücksichtigt wurden die innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einlieferung Gestorbenen.

Auch **Scheller** (München), der allerdings nur 13 Fälle mit S.P. behandelte, bezeichnet das Ergebnis seiner Therapie als nicht einheitlich und empfiehlt „als Mittel der Wahl gegen alle Formen der Lungenentzündung das Chinfortan".

Über besonders milde Formen der lobären Pneumonie in Holland hat **Lubsen** (Amsterdam) berichtet. Im Binnen Gasthuis zu Amsterdam, wo nur schwere Fälle aus der ärmeren Bevölkerung — oft mit Delirium, — aufgenommen werden, kamen in den 9 Jahren 1930—38 insgesamt 439 Kranke mit lobärer Pneumonie zur Aufnahme. 83 davon scheiden aus, es verbleiben 356 Fälle (292 typische und 64 nicht typische), von welchen insgesamt 51 = 14,3 % starben. Bei Kranken unter 50 Jahren betrug die Letalität nur 8,2 %, bei solchen über 50 Jahren 43,5 %. Von 156 Kranken unter 30 Jahren starben nur 6 = 3,8 %; 2 davon hatten Herzstörungen. Bei über 60 % der Fälle trat die Krisis vor dem 8. Krankheitstag ein. Empyem in 4,8 % und Pericarditis in 1,4 %. Alle diese Kranken wurden ohne Chemotherapie und ohne Serum behandelt.

Batschwarow (Sofia) beobachtete von 1937 bis Mitte 1940 in Bulgarien 1155 Pneumoniefälle, davon 151 Kruppöse mit einer korrigierten Sterblichkeit von nur 7,3 % und 1004 Bronchopneumonien mit 8,7 % Letalität; alle Fälle waren ohne S.A. behandelt.

Die Behandlung der Pneumonie mit **Prontosil** bzw **Sulfanilamid** (P A) ist frühzeitig schon, vor allem in USA, versucht worden, die Resultate lauteten widersprechend

In vielen Fällen waren auch in Deutschland schon sehr frühzeitig bemerkenswerte Erfolge in der Behandlung von Pneumonien mitgeteilt worden (Recknagel Severin, Scheurer u a)

Bullowa glaubt an eine gewisse Wirkung auf Pneumonie durch Typ III Myers und Price hatten bei 115 S A behandelten Kranken nur 15 8% Todesfälle gegenuber 30 8% bei 94 Kontrollfällen Long und Bliss sahen keinen wesentlichen Erfolg dagegen ungewöhnlich starke toxische Reaktion bei den mit S A behandelten Pneumonikern Reddik hatte bei 94 Kranken die ohne sonstige spezifische Behandlung P A erhielten (unter Mitrechnung aller auch der spät und zum Teil moribund eingelieferten Kranken) 19,1% Letalität Niemals wurde Empyem oder sonstige Komplikation beobachtet Bei 58 Kranken die das Mittel schon am 1 2 oder 3 Krankheitstag erhielten betrug die Letalität nur 5 1% Nach Finland und Brown schien das P A auch in großen Dosen (bis zu 47 g in 7 Tagen!) den Typ I des Pneumokokkus nur wenig zu beeinflussen Bei Typ II Pneumonien kann es die spezifische Serumbehandlung unterstutzen

Price und Myers (Detroit) teilen eine bemerkenswerte Vergleichsstatistik zwischen 115 Pneumokokkenpneumonien die mit P A. 40 Fällen die mit Pneumokokkenserum und 94 Fällen die ohne spezifische Therapie behandelt wurden mit Unter den P A Fällen hatten 21 Patienten bei der Aufnahme eine positive Blutkultur die bei 17 meist 24 Stunden nach Beginn der Therapie negativ wurde Von diesen 21 Kranken starben 7 von 12 Serumbehandelten mit positiver Blutkultur 6 und von 15 Kontrollfällen mit positiver Blutkultur 13 Die Gesamtletalität für die 115 P A Behandelten betrug 15 7% bei den 94 Kontrollfällen 30 8% Die verabreichten Dosen waren groß, bei 5,2% trat als toxische Manifestation schwere hämolytische Anämie auf bei weiteren 12 8% eine mäßige Anämie

Wesentlich erfolgreicher gestaltet sich die Pneumoniebehandlung durch **Sulfapyridin** Nachdem Whitby im Mai 1938 uber Erfolge mit diesem Mittel bei der experimentellen Pneumokokkeninfektion der Maus berichtet hatte, folgte rasch eine Reihe von Arbeiten mit uberwiegend guten zum Teil erstaunlichen Erfolgen Inzwischen hat sich das Sulfapyridin, in England unter dem Namen „M and B 693", in Frankreich als Dagénan bezeichnet, in Deutschland zuerst von den Nordmark Werken Hamburg als Eubasinum, dann auch als Sulfapyridinum „Bayer und „Homburg herausgebracht, als unser erfolgreichstes Therapeutikum bei der Pneumonie bewahrt Evans und Gaisford veröffentlichten im Juli 1938 ihre Ergebnisse bei 100 Fällen (Erwachsene) mit nur 8 Todesfällen gegenüber 27% in einer Kontrollserie 1939 hat Gaisford uber 700 Fälle berichtet, ebenfall mit einer Letalität von 8% gegenuber 23,6% bei 355 Kontrollfällen Es handelte sich nur um Kranke uber 5 Jahre die nicht innerhalb der ersten 12 Stunden nach Einsetzen der Behandlung verstarben Gaisford hebt schon hervor, daß fast in allen Fällen die Kranken innerhalb 24—48 Stunden entfieberten und entsprechende Besserung des

Allgemeinbefindens aufwiesen, während der physikalische Befund zunächst wenig beeinflußt blieb. Auch ältere Patienten zeigten gute Beeinflussung, so daß ihre Letalität (bei über 50jährigen) von 51% auf 24,4% abfiel. Gaisford ist sogar davon überzeugt, daß das Ausbleiben eines Erfolges dahin zu verwerten ist, daß entweder eine Komplikation vorliegt oder daß nicht der Pneumokokkus, sondern Streptokokken oder Staphylokokken, eventuell auch Tuberkelbazillen Erreger des krankmachenden Prozesses sind.

Aus USA sei von vielen anderen Statistiken die von Flippin, Lockwood, Pepper und Schwartz sowie von Pepper und Mitarbeitern angeführt. Bei 400 Fällen (Erwachsene) betrug die Letalität nur 7%. In 359 Fällen wurde eine Typenbestimmung der Pneumokokken vorgenommen, welche ergab, daß Sulfapyridin gegen alle Typen gleich wirksam ist, nur bei Typ III war die Letalität mit 16,4% höher, was aber vermutlich der Neigung dieses Typs entspricht, vor allem ältere und hinfällige Menschen zu befallen (vgl. auch Reimann). Finland, Lowell und Strauß (Boston) sahen bei 691 erwachsenen Pneumonie-Patienten aber auch nach Behandlung mit SP resp. STh noch eine Sterblichkeit von 16,4%.

Besonders eindrucksvoll ist eine Statistik von Agranat und seinen Mitarbeitern aus Johannesburg (Südafrika) über ein großes Krankengut von Europäern und Eingeborenen, die mit M and B 693 meist großen Dosen (30—40 g) behandelt wurden. Bei den Europäern wurde durch SP die Sterblichkeit von 22,2% auf 7,4% herabgedrückt. Von den Eingeborenen wurden 158 kräftige Minenarbeiter im Alter von 20—50 Jahren, die zuvor durch Pneumokokkenvakzine prophylaktisch immunisiert worden waren, wegen lobärer Pneumonie mit SP behandelt, 157 ebenfalls Vakzinierte erhielten nur symptomatische Behandlung. Von der ersteren Gruppe starb 1 Kranker, von der letzteren 5. Bei 71 vorher nicht vakzinierten Pneumoniekranken starben unter SP-Behandlung 6 = 8,5%, von 86 Kontrollpatienten 16 = 18,6%. Es konnte also der Erfolg der Chemotherapie durch vorausgegangene Vakzinierung noch verbessert werden, was sich nicht nur in der geringeren Sterblichkeit, sondern auch in der kürzeren Dauer des Fiebers und des Spitalaufenthaltes ausdrückte.

Weitere erfolgreiche Statistiken aus der Weltliteratur finden sich bei Wurm zusammengestellt.

Eine gute vergleichende Übersicht über die Erfolge von Serum und Chemotherapie gibt die von Finland und seinen Mitarbeitern mitgeteilte Statistik über 1037 Kranke (alle über 12 Jahre alt), welche in 12 Monaten vom 1. Juli 1938 bis 30. Juni 1939 im Boston City Hospital wegen Pneumonie aufgenommen waren. Es wurden behandelt:

ohne Serum u. ohne Sulfapyridin	472 Fälle	gest.	135 = 28,6%	Letalität
mit spezifischem Serum	211 „	„	28 = 13,3%	
„ Sulfapyridin allein	225		40 = 17,8%	„
„ Serum und Sulfapyridin	129 „	„	31 = 24,0%	

Die kombinierte Behandlung mit Serum und SP ergab scheinbar ein schlechteres Resultat, weil sie nur bei den schwersten Fällen angewandt wurde.

Plummer und Mitarbeiter sahen von 306 nur mit Sulfonamiden

behandelten Patienten 11,1% sterben, von 301 chemotherapeutisch und zusätzlich noch mit Serum behandelten Patienten starben 14,0% Sie empfehlen die Anwendung des Serums nur bei solchen Patienten, die Sulfonamide nicht vertragen oder innerhalb von 24—48 Stunden nicht genügend befriedigend auf die alleinige Sulfonamidtherapie ansprechen

Neben S P wird jetzt vor allem auf Grund seiner besseren Verträglichkeit vielfach S Th, Globucid oder Pyrimal zur Behandlung der Pneumonie mit Erfolg verwendet

Aus Deutschland und der Schweiz liegen 3 größere Statistiken über moderne Pneumoniebehandlung mit S A vor

	Fälle	Letalität	bereinigte Statistik
Hegler Hamburg 1938—1943	1200	5 0%	3 2%
Hegglin Zürich 1940—1942	511	6 2%	3,5%
Bürger Zschausch Leipzig 1942—1943	670	14 0%	5 7%

Auf die Monographie von Hegglin „Die Chemotherapie der Pneumonien" sei ausdrücklich verwiesen, sie enthält eine Fülle wertvoller eigener Erfahrungen, die sich mit meinen eigenen fast völlig decken. Nach wie vor halte ich S P trotz seiner bekannten Nebenwirkungen für das wirksamste Sulfonamid in der Behandlung der Pneumonie die Entfieberung und der Umschwung des Krankheitsbildes erfolgen wesentlich rascher als bei S Th, man könnte versucht sein, dem S P eine gewisse zentral einsetzende antipyretische Wirkung zuzuschreiben

Rißmann empfiehlt folgendes Behandlungsschema 24 Stunden lang stündlich 1 Tablette S P oder S Th = 12 g, am folgenden Tag 12 Stunden lang stündlich 1 Tablette = 6 g Bei Fortbestehen des Fiebers am folgenden Tag nochmals 10 Tabletten = 5 g Nach Abfall des Fiebers 6, 4, 3 Tabletten Bei S Th war meistens kaum noch eine Gesamtmenge von 24 g erforderlich

Mark warnt vor kleinen S P Gaben zur Behandlung der Pneumonien, diese stellen keinen Vorteil gegenüber der Chinin Calcium Behandlung dar, im Gegenteil, manchmal bewirken sie sogar eine verzögerte Lösung

In Deutschland habe *ich* als erster, Januar 1939, über Erfahrungen an 90 Kranken berichtet, von welchen nur 4 gestorben sind, und selbst bei diesen 4 war der Tod nicht durch ein Versagen des Mittels bedingt (Lungenembolie, Staphylokokkenpneumonie, 2mal zu spätes Einsetzen der Behandlung) Immer wieder überraschend war die

schnell einsetzende Entfieberung mit Besserung von Kreislauf, Atmung und Allgemeinbefinden derart, daß der Pneumoniekranke der beispielsweise am 3 Tag unter Eubasinumbehandlung kam, am nächsten oder übernächsten Tage schon wie ein Genesender sich präsentierte (Abb 4)

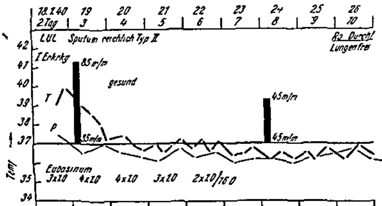


Abb 4 Frau Carla D °6 Jahre mittelschwere *Pneumonie* (Typ II) 1 Erkrankung Rasche Heilung nach 6 g Eubasinum

Von Oktober 1938 bis 31 III 1941 wurden auf meiner Abteilung von 750 Kranken mit lobarer Pneumonie 730 mit S P (Eubasinum)

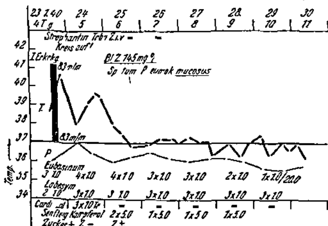


Abb 5 Frau Auguste F ◌9 Jahre *Mucosuspneumonie* bei Diabetes anfangs Kreislaufinsuffiziénz Heilung nach Fubasinum.

und 20 mit S Th behandelt Es starben insgesamt 39, wovon 14 moribund und 9 zu spat, d h nach dem 7 Krankheitstag, in Behandlung kamen Zieht man diese 23 Falle ab, so ergibt sich statt der rohen Statistik von 5,2 % Letalitat eine gereinigte Statistik von 2,2 % Von diesen 16 verstorbenen Kranken standen 5 im Alter von 60—86 Jahren ! Aus den beigegebenen Tabellen erhellt auch der Einfluß des Alters und des Tages der Aufnahme ins Krankenhaus Von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5 %, von 261 Kranken uber 50 Jahren 27 = 10,4 % Weiter Von den am 1 Krankheitstag in S P Behandlung genommenen 63 Kranken starb keiner, von 134 am 7 Tag und später Aufgenommenen 21 Unsere Erfolge, wie sie aus dieser Statistik hervorgehen, waren nicht so gunstig gewesen, wenn nicht dank guter Unterstutzung der einweisenden Ärzte die Mehrzahl unserer Kranken, namlich 463, schon innerhalb der ersten 4 Tage ein geliefert worden ware Hinzu kam, daß im Krankenhaus sehr viel besser und leichter als in der Privatpraxis eine Chemotherapie sich wirklich streng durchfuhren laßt Wie oft wurden in praxi schon nach kleinen Dosen von S P Übelsein und Brechreiz als genugender Grund zur Unterbrechung der S P Behandlung angesehen oder der Fall als „Eubasinversager" registriert ! Im therapeutischen Milieu des Kran

A K St Georg Hamburg Oktober 1938 bis 31 3 1941

750 Kranke mit lobärer Pneumonie behandelt mit S P (730) bzw S Th (?0)

1— 9 Jahre alt	18 Kranke, *davon gestorben*	0	
10—19	67	0	
20—29	74	1	von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 1' = 2 5 %
30—39	172	4	
40—49	158	7	
50—59	151	12	
60—69	90	9	von 261 Kranken uber 50 Jahren starben ?7 = 10 4 %
70—79	18	4	
über80	2	2	
Summa	750 Kranke davon gestorben	39 = 5 2 % (*alle* mitgerechnet)	

Es starben

Von allen 750 Aufgenommenen			39 = 5,2 %
In den ersten 36 Stunden moribund aufgenommen	14		
zu spät nach dem 7 Tag aufgenommen	9	23	
bleiben für Statistik von 727 starben			16 = 2 2 %

	Von 63	am 1	Krankheitstag Aufgenommenen starben	0	
463	„ 159	2		4	9
	„ 141	3	„ „	4	
	100	„ 4		1	
	„ 89	5		4	
287	„ 64	6	„	5	30
	134	7	„ „	21	
	Von 750 insgesamt			39	

kenhauses gelang es mit ganz wenig Ausnahmen fast stets, mit per oraler Verabreichung der erforderlichen großen Dosen von S P auszukommen Nur selten mußte das Mittel als Einlauf (2mal täglich 3 g in etwas warmem Wasser aufgeschüttelt) oder i v (3mal täglich 1—2 Ampullen zu je 1 g) gegeben werden Je früher die Chemotherapie einsetzte um so deutlicher war der Erfolg Rasche Entfiebe rung, Umschwung des Allgemeinbefindens — aus dem Schwerkranken ist über Nacht ohne Krisis ein Genesender geworden

Daß es sich bei der Mehrzahl unserer Kranken nicht um leichte sondern durchweg um schwere vielfach schwerste Verlaufsformen der Lungenentzündung handelte sei besonders hervorgehoben Nur ein Beispiel unter vielen

Ein 73jähriger Amtsgehilfe wird am 3 Krankheitstag mit einer physikalisch sicher nachweisbaren kruppösen Pneumonie des rechten Unterlappens aufgenommen Es zeigt sich schon beginnendes Lungenödem über dem linken Unterlappen Blutdruck 190/100 Am Herz absolute Arhythmie Puls klein und schlecht. Sofort Aderlaß von 300 und anschließend S P (Eubasin) täglich 3mal 1 0 per os insgesamt 18 g Am nächsten Tag sinkt das Fieber ab das Lungenödem geht zurück rasche Besserung des Allgemeinbefindens Es wird eine kurze Verodigenkur angeschlossen und Pat. nach 4 Wochen gebessert entlassen

Von unseren 750 Pneumoniekranken entfieberten

in den ersten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung	310
in den zweiten 24 Stunden nach Beginn der Behandlung	196
also in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Behandlung	506
später entfieberten	61
fragliche Wirkung zeigten	94
keine Wirkung zeigten	89

So rasch das S P bzw S Th auf Temperatur und meist auch auf Puls Atmung und Allgemeinbefinden günstig wirkt so geht doch die Lösung der Verdichtung meist viel langsamer vor sich ja man hat sogar oft den Eindruck, daß die anatomische Rückbildung etwas langsamer erfolgt Bansi und Braun haben auf Grund von Röntgenbildern die Diskrepanz zwischen dem allgemeinen klinischen Verlauf und der röntgenologisch nachweisbaren Lösung eindrucksvoll aufgezeigt Ich kann das bestätigen

Leukozytenzahl und Fahraus hinken meist dem Temperatur und Pulsabfall nach wie Abb 6 aufweist Beide Mittel S P wie S Th wirken auf *alle* Typen des Pneumokokkus insbesondere auch auf den als besonders gefährlich bekannten und serotherapeutisch nicht zu beeinflussenden Typ III (Abb 5)

In der nordamerikanischen Literatur wird mit Recht immer wieder auf die Bedeutung der Blutbakteriämie für die Prognose hingewiesen So starben nach Finland und Brown (Boston) von 140 Pneumonikern mit positiver Blutkultur 109 = 78% von 245 mit negativer Blutkultur nur 46 = 19% bei serumbehandelten Fällen betrugen die ent

und 20 mit S Th *behandelt* Es starben insgesamt 39, wovon 14 moribund und 9 zu spat, d h nach dem 7 Krankheitstag, in Behandlung kamen Zieht man diese 23 Fälle ab, so ergibt sich statt der rohen Statistik von 5,2% Letalitat eine gereinigte Statistik von 2,2% Von diesen 16 verstorbenen Kranken standen 5 im Alter von 60—86 Jahren! Aus den beigegebenen Tabellen *erhellt auch der Einfluß des* Alters und des Tages der Aufnahme ins Krankenhaus Von 489 Kranken unter 50 Jahren starben 12 = 2,5% von 261 Kranken uber *50 Jahren* 27 = 10,4% Weiter Von den am 1 Krankheitstag in S P Behandlung genommenen 63 Kranken starb keiner, von 134 am 7 Tag und später Aufgenommenen 21 Unsere Erfolge, wie sie aus dieser Statistik hervorgehen, waren nicht so gunstig gewesen, wenn nicht dank guter Unterstutzung der einweisenden Arzte die Mehrzahl unserer Kranken, namlich 463 *schon innerhalb der ersten 4 Tage* eingeliefert worden ware Hinzu kam, daß im Krankenhaus sehr viel besser und leichter als in der Privatpraxis eine Chemotherapie sich *wirklich streng* durchfuhren laßt Wie oft wurden in praxi schon nach kleinen Dosen von S P Übelsein und Brechreiz als genugender Grund zur Unterbrechung der S P Behandlung angesehen oder der Fall als „Eubasinversager" registriert! Im therapeutischen Milieu des Kran

A K St Georg Hamburg Oktober 1938 bis 31 3 1941

750 Kranke mit lobärer *Pneumonie* behandelt mit S P (730) bzw S Th (20)

1—9 Jahre alt	18	Kranke davon gestorben	0	von 489 Kranken *unter* 50 Jahren starben 12 = 2,5%
10—19	67		0	
20—29	74		1	
30—39	172		4	
40—49	158	„	7	
50—59	151		12	von 261 Kranken *uber* 50 Jahren starben 27 = 10,4%
60—69	90		9	
70—79	18	„	4	
uber 80	2		2	
Summa	750	Kranke davon gestorben	39 = 5,2% (*alle* mitgerechnet)	

Es starben

Von allen 750 Aufgenommenen		39 = 5,2%
In den ersten 36 Stunden moribund aufgenommen	14	
zu spät nach dem 7 Tag aufgenommen	9	23
bleiben fur Statistik von 727 starben		16 = 2,2%

463	Von 63 am 1 Krankheitstag Aufgenommenen starben	0	9
	„ 159 „ 2 „ „	4	
	„ 141 „ 3 „ „	4	
	„ 100 „ 4 „ „	1	
287	„ 89 „ 5 „ „	4	30
	„ 64 „ 6 „ „	5	
	„ 134 „ 7 „ „	21	
	Von 750 insgesamt	39	

ausheilen wie ich das sogar bei 3 Mukosusempyemen erlebte von 8 Empyemen heilten 4 ohne weiteres aus Ebenso die Mehrzahl der serösen Pleuraexsudate bei welchen gelegentlich Entleerung durch Punktion notwendig wurde Nicht ganz selten wurde trotz anfänglicher guter Wirkung nach einigen Tagen im gleichen Lappen ein Rezidiv beobachtet oder ein neuer Lappen befallen Je intensiver und fruhzeitiger mit der Behandlung eingesetzt wird um so seltener sind solche Falle Bei schwerem Verlauf ist eine Mitbeteiligung der weichen Hirnhaute gelegentlich klinisch kaum festzustellen überrascht viel mehr bei der Sektion Auch das Auftreten einer Endokarditis außert sich nicht immer durch markante klinische Symptome

Komplikationen bei 750 Kranken mit lobärer Pneumonie

16 mal (2 1%) Pleuraempyem (, mal Strept. viridans) (6 gest.)
23 mal (3 0%) Pleuraexsudat
14 mal neue Lappen befallen bzw Rezidiv
2 mal Lungenembolie (2 gest)
4 mal Lungeninfarkt
4 mal Otitis (1 mal als Vorläufer)
4 mal Meningitis+Endokarditis (4 gest)
3 mal Thrombose des Unterschenkels
4 mal Ikterus
4 mal schwerer Singultus
7 mal gleichzeitig Gravidität, 2 mal Früh 1 mal Totgeburt (gest)
3 mal Lungentuberkulose ? mal aktiviert
8 mal Diabetes (alle geheilt)
1 mal Agranulozytose starb an Lungenembolie
1 mal doppelseitige leichte Fazialislähmung

Als besonders erfreulich darf die Tatsache gebucht werden daß S P Behandlung der Pneumonie die ubliche Verabreichung von Herz und Kreislaufmitteln ganz außerordentlich einzuschränken gestattet Der Vergleich der beiden Kurven des Kranken Heinrich W (Abb 7 und 8) der innerhalb von weniger als 2 Jahren zweimal bei uns wegen Pneumonie behandelt wurde zeigt sehr deutlich den Unterschied des Krankheitsverlaufs und der angewandten Mittel

Von *Nebenerscheinungen* der S P Behandlung sahen wir am haufigsten — in etwa ³/₄ aller Falle — Übelkeit und Brechreiz oft am 1 und 2 Tag am stärksten, wurde mit der oralen Verabreichung fur 12 Stunden ausgesetzt so wurde nicht selten das Mittel wieder besser vertragen Wichtig ist, sofort nach Stellung der Diagnose möglichst 2 g also 4 Tabletten in etwas Suppe dunnem Haferbrei oder Fruchtsaft zu verabreichen sodann alle 4 Stunden 1—2 Tabletten so daß der Kranke innerhalb 5—6 Tagen etwa 20 g Eubasinum erhalt Die anfänglichen großen Dosen sind offenbar notwendig um nicht künstlich S P resistente Pneumokokkenstämme zu zuchten In der Praxis ist die fortlaufende Bestimmung des Blutspiegels an S P weder durch

sprechenden Letalitätszahlen 35 resp 9% Die Chemotherapie in Form von S P und S Th vermag den Blutstrom von Pneumokokken zu reinigen, doch sind die Fälle mit Bakteriämie — wir sehen hier ab von der initialen Bakteriämie — immer schwer und bringen die Gefahr einer Mitbeteiligung von Endokard und Meningen mit

Unter der Chemotherapie wird die Zahl der *Komplikationen* bei Pneumonie entschieden vermindert Die untenstehende Tabelle enthält alle bei unseren 750 Kranken beobachteten Komplikationen Ein Pleuraempyem wird danach also nicht mit Sicherheit vermieden, kann aber unter weiterer S P Behandlung ohne chirurgischen Eingriff

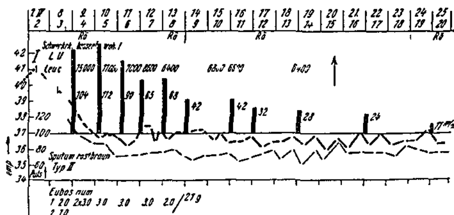


Abb 6 Walter F 33jähriger Arbeiter, schwere kruppöse Pneumonie des linken Unterlappens durch Typ II Prompte Wirkung von Eubasinum

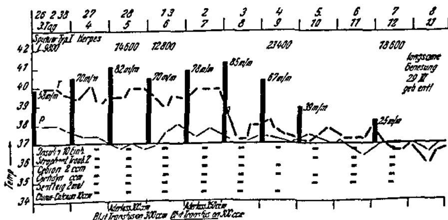


Abb 7 Heinr W 29 Jahre Schlosser *Pneumonie* (Typ I) 2 Erkrankung Februar 1938 symptomatisch behandelt Langsame Heilung!

Bei Pneumonie mit Empyem kann man, falls nötig, auch sehr erhebliche Mengen von S P ohne Nebenwirkung geben Ein 51jähriger Kranker mit Mukosuspneumonie und empyem erhielt beispielsweise vom 24 III bis 6 V 1941 insgesamt 130 g Eubasin per os, vom 15 bis 25 IV außerdem jeden 2 Tag je 3 g, insgesamt 30 g Eubasin intrapleural Das Empyem heilte — ohne Operation! — restlos aus die Leukozytenzahl am 2 V betrug 10600 Auch sonst keine Nebenwirkungen!

Bei einem anderen Kranken mit schwerer Lungenentzündung durch Pneumokokkus X und Staphylokokken entwickelte sich ein Empyem, welches gegen alle Erwartungen *nicht* operiert zu werden brauchte, vielmehr unter ausgiebiger peroraler und intrapleuraler Eubasinverabreichung langsam ausheilte bzw durch Perforation in einen Bronchus sich entleerte Der Kranke erhielt im Verlauf von 69 Tagen insgesamt 250 g Eubasin ohne Nebenerscheinungen

Karl Sa, 49jähriger Kraftfahrer 19 4 bis 1. 7 1941 Kommt am 1 Krankheitstag in schwerem Zustand mit doppelseitiger Unterlappenpneumonie zur Aufnahme Im rostbraunen Sputum Pneumokokkus Typ X in mäßiger Zahl und Staphylococcus aureus in größerer Zahl nachzuweisen Erhält sofort Eubasin 4mal 1 0 und Kreislaufmittel trotzdem am 4 Tag Fieberanstieg und Herpes Kein endgültiger Temperaturabfall, Pat. ist verwirrt und zeitweilig sehr unruhig Es entwickelt sich ein Empyem links hinten unten welches am 19 Krankheitstag punktiert wird dicker Eiter mit reichlich Pneumokokkus Typ X Auch die Röntgenuntersuchung zeigt links ein bis zur Lungenmitte reichendes Empyem. Pat. erhält fortlaufend 3mal 1 0 Eubasin per os Am 26 Tag werden 140 ccm Eiter abgelassen und anschließend 3mal wöchentlich je 3 0 Eubasin solubile in die Pleura eingespritzt. Keine Operation! Allmählicher Abfall des Fiebers Am 29 5 (42 Tag) wird im Sputum 150 ccm Eiter entleert, in den folgenden Tagen und Wochen bis zu 600 ccm Es muß also das Empyem in den Bronchus durchgebrochen sein Am 25 6 (69 Tag) werden nochmals 180 ccm Eiter durch Pleurapunktion entleert. Bis dahin hatte Pat. insgesamt erhalten per os 205 g durch intrapleurale Injektion 45 g *insgesamt* 250 g *Eubasin!* Keine Nebenerscheinungen insbesondere keine Leukopenie keine Anämie keine Nierenstörung Das Sputum wird allmählich immer weniger Röntgenkontrolle am 7 7 ergibt nur noch kleinen Winkelerguß links unten und beginnende Schwartenbildung Heilung

Bei 71 Kranken mit para und metapneumonischem Pleuraempyem hatte Grunke (Breslau) mit intrapleuraler Globucidbehandlung vorzügliche Erfolge der Erguß (höchstens 1000 ccm) wird abpunktiert falls er sehr dick ist die Pleurahöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und dann 10—20 ccm = 2—4 g Globucid intrapleural injiziert Dies wird zunächst alle 2—3 Tage später seltener wiederholt, bei längerem Fortbestehen wird auch Globucid per os mehrmals als Stoß eingeschaltet Von den 71 Kranken mußten 5 später doch noch operiert werden 2 davon starben, von den konservativ Behandelten kamen 4 zum Exitus Die Pneumokokken verschwinden meist nach wenigen intrapleuralen Globucidgaben Waren

fuhrbar noch unbedingt nötig, auch gehen ja klinischer Erfolg und Hohe des Blutspiegels durchaus nicht stets parallel

Abb 9 zeigt den Blutspiegel bei einem schweren Fall von Mukosuspneumonie beider Unterlappen Der 38jährige Kranke erhielt 5—3mal taglich S P (Eubasin) per os, außerdem noch längere Zeit 3mal taglich 3 mg Strychnin i m

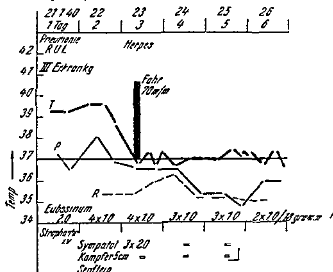


Abb 8 Derselbe Kranke, wie Kurve Abb 7 31 Jahre Januar 1940 *Pneumonie* (Typ I) 3 Erkrankung anfangs schwer, rasche Heilung nach Eubasinum

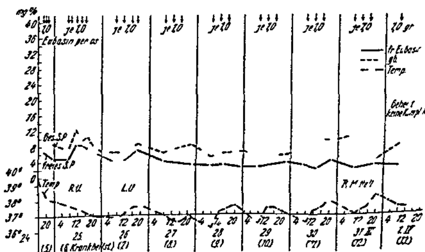


Abb 9 Konzentration von S P im Blute bei schwerer Pneumonie

Bei Pneumonie mit Empyem kann man, falls nötig, auch sehr erhebliche Mengen von S P ohne Nebenwirkung geben. Ein 51jähriger Kranker mit Mukosuspneumonie und Empyem erhielt beispielsweise vom 24 III bis 6 V 1941 insgesamt 130 g Eubasin per os, vom 15 bis 25 IV außerdem jeden 2 Tag je 3 g, insgesamt 30 g Eubasin intrapleural. Das Empyem heilte — ohne Operation! — restlos aus, die Leukozytenzahl am 2 V betrug 10600. Auch sonst keine Nebenwirkungen!

Bei einem anderen Kranken mit schwerer Lungenentzündung durch Pneumokokkus X und Staphylokokken entwickelte sich ein Empyem, welches gegen alle Erwartungen nicht operiert zu werden brauchte, vielmehr unter ausgiebiger peroraler und intrapleuraler Eubasinverabreichung langsam ausheilte bzw durch Perforation in einen Bronchus sich entleerte. Der Kranke erhielt im Verlauf von 69 Tagen insgesamt 250 g Eubasin ohne Nebenerscheinungen.

Karl Sa, 49jähriger Kraftfahrer 19 4 bis 15 7 1941. Kommt am 1 Krankheitstag in schwerem Zustand mit doppelseitiger Unterlappenpneumonie zur Aufnahme. Im rostbraunen Sputum Pneumokokkus Typ X in mäßiger Zahl und Staphylococcus aureus in größerer Zahl nachzuweisen. Erhält sofort Eubasin 4mal 1 0 und Kreislaufmittel, trotzdem am 4 Tag Fieberanstieg und Herpes. Kein endgültiger Temperaturabfall. Pat. ist verwirrt und zeitweilig sehr unruhig. Es entwickelt sich ein Empyem links hinten unten, welches am 12 Krankheitstag punktiert wird: dicker Eiter mit reichlich Pneumokokkus Typ X. Auch die Röntgenuntersuchung zeigt links ein bis zur Lungenmitte reichendes Empyem. Pat. erhält fortlaufend 3mal 1 0 Eubasin per os. Am 26 Tag werden 140 ccm Eiter abgelassen und anschließend 3mal wöchentlich je 3 0 Eubasin solubile in die Pleura eingespritzt. Keine Operation! Allmählicher Abfall des Fiebers. Am 29 5 (42 Tag) wird im Sputum 150 ccm Eiter entleert, in den folgenden Tagen und Wochen bis zu 600 ccm. Es muß also das Empyem in den Bronchus durchgebrochen sein. Am 25 6 (69 Tag) werden nochmals 180 ccm Eiter durch Pleurapunktion entleert. Bis dahin hatte Pat. insgesamt erhalten per os 205 g, durch intrapleurale Injektion 45 g, insgesamt 250 g Eubasin! Keine Nebenerscheinungen, insbesondere keine Leukopenie, keine Anämie, keine Nierenstörung. Das Sputum wird allmählich immer weniger. Röntgenkontrolle am 7 7 ergibt nur noch kleinen Winkelerguß links unten und beginnende Schwartenbildung. Heilung.

Bei 71 Kranken mit para- und metapneumonischem Pleuraempyem hatte Grunke (Breslau) mit intrapleuraler Globucidbehandlung vorzügliche Erfolge: der Erguß (höchstens 1000 ccm) wird abpunktiert, falls er sehr dick ist, die Pleurahöhle mit physiologischer Kochsalzlösung ausgespült und dann 10—20 ccm = 2—4 g Globucid intrapleural injiziert. Dies wird zunächst alle 2—3 Tage, später seltener wiederholt; bei längerem Fortbestehen wird auch Globucid per os mehrmals als Stoß eingeschaltet. Von den 71 Kranken mußten 5 später doch noch operiert werden, 2 davon starben; von den konservativ Behandelten kamen 4 zum Exitus. Die Pneumokokken verschwinden meist nach wenigen intrapleuralen Globucidgaben. Waren

fuhrbar noch unbedingt notig, auch gehen ja klinischer Erfolg und Höhe des Blutspiegels durchaus nicht stets parallel

Abb 9 zeigt den Blutspiegel bei einem schweren Fall von Mukosuspneumonie beider Unterlappen Der 38jährige Kranke erhielt 5—3mal taglich SP (Eubasin) per os, außerdem noch längere Zeit 3mal taglich 3 mg Strychnin i m

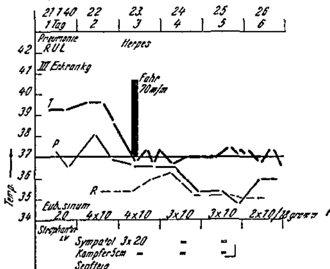


Abb 8 Derselbe Kranke, wie Kurve Abb 7 31 Jahre, Januar 1940 *Pneumonie* (Typ I) 3 Erkrankung, anfangs schwer, rasche Heilung nach Eubasinum

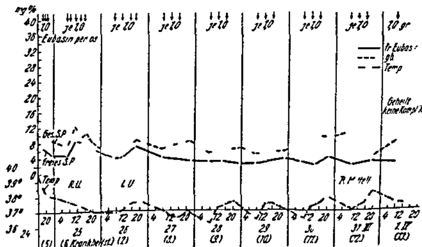


Abb 9 Konzentration von SP im Blute bei schwerer Pneumonie

Pneumonie mit geringem physikalischem Befund rechts hinten unten. Pat. erhält sofort 2mal 0,5 Eubasin am 3. Krankheitstag, ebenso am 4., das Fieber fällt schon in der Nacht vom 3. auf 4. Tag ab, so daß am 5. Tag mit Eubasin ausgesetzt wird. Am Abend dieses Tages wieder Fieberanstieg, schlechteres Allgemeinbefinden, Hustenreiz, Bruststiche rechts unten. Daraufhin vom 6. bis 10. Krankheitstag nochmals Eubasin mit sofortiger Entfieberung und glatter Heilung. Am 11. Krankheitstag Röntgendurchleuchtung: geringes Restinfiltrat im rechten Mittelfeld.

Also mittelschwere zentrale Pneumonie, die zunächst auf Eubasin gut anspricht, nach zu frühem Aussetzen des Mittels erfolgt nochmals Temperaturanstieg.

In Fällen, wo die Chemotherapie wirkungslos bleibt, könnte die Krankheit durch einen chemotherapieresistenten Pneumokokkenstamm hervorgerufen sein. Sjöstedt und Mitarbeiter (Lund) prüften rund 120 Pneumokokkenstämme mit Zusatz von S.P. in Verdünnung von 1:3000 bis 1:640000. Die S.P.-Resistenz der Pneumokokken nimmt zu, wenn man sie durch Mäuse passieren läßt, die gleichzeitig mit S.P. behandelt werden, und zwar innerhalb von 2—3 Tagen. Von Natur aus chemoresistente Pneumokokkenstämme sind sehr selten, wie auch Grumbach und Hegglin (Zürich) betonen. Die Mehrzahl der sogenannten Versager, die übrigens nicht immer nur die schweren Formen der Pneumonie betreffen, erklären sich als Pneumonien, deren Erreger (nichthämolytische Streptokokken, Staphylokokken, Influenzabazillen) auf S.A.-Präparate überhaupt wenig ansprechen. Auch die neuerdings aus USA häufiger berichteten sogenannten Virus-Pneumonien reagieren auf S.A. nicht. Mit ihnen verwandt bzw. identisch sind die sulfonamidresistenten benignen infektiösen Bronchopneumonien ohne Leukozytose (Gsell und Engel).

Auch die Friedländer-Pneumonien reagieren schlecht auf S.A., ebenso natürlich die tuberkulösen Pneumonien. Am häufigsten ist wohl ein Darniederliegen der Abwehrkräfte des Organismus schuld (Lebensalter, zu später Beginn der Behandlung, interkurrente Krankheiten, eitrige Komplikationen).

Daß bei S.A. behandelter Pneumonie die Zahl der Rezidive häufiger ist als früher, wurde sowohl von Hegglin wie von mir festgestellt, ersterer hatte 3,7%, ich selbst 4%. Man kann mit Bürger, der unter 547 mit S.P. Behandelten 6,8% Rezidive sah, Früh- und Spätrezidive, teils 2—4, teils 8—14 Tage nach der Entfieberung unterscheiden, sowie isotope und heterotope Rezidive, falls sie am ursprünglichen Sitz der Erkrankung oder in anderen Lappen auftreten. Es muß wohl angenommen werden, daß die Lähmung der Krankheitserreger durch die Sulfonamidtherapie auch die immunisatorischen Gegenregulationen des Organismus herabsetzt. Nach Maier und Grumbach (Zürich), die mit S.P. oder S.Th. behandelte Pneumonien fortlaufend auf ihren Agglutiningehalt untersuchten, gibt letzterer

die Erreger des Empyems Streptokokken oder Staphylokokken oder Anaerobier oder lag Mischinfektion vor, so erfolgte die Resorption langsamer

Zyanose sahen wir bei unseren Kranken nicht haufiger als eben uberhaupt bei Pneumonie zu beobachten Storungen des Blutbildes, insbesondere Anämie, traten nie auf, einmal stellte sich nach verzettelter Verabreichung von insgesamt 53 g Eubasium, die aber nicht regelmaßig eingenommen worden waren, eine Agranulozytose ein der Betreffende starb an Lungenembolie und ausgedehntem Lungeninfarkt (s Kap XVIII) Niemals sah ich Nierenstorungen Symptome seitens des Nervensystems oder zerebrale Erscheinungen

In besonders schweren Fallen wird mit Vorteil das S P zunachst rein *intravenos* zugefuhrt, z B in den ersten 2mal 24 Stunden 4 bis 6mal 1 Ampulle zu 3 g Eubasin solub i v Auch Klimesch empfiehlt die i v Zufuhr von S P (2mal taglich 2 g entsprechend 2 Ampullen zu je 3,3 ccm) oder Eubasinum solubile verdunnt mit Aqua dest, Euphyllin phys Kochsalzlosung Nach Winters und Mitarbeiter sind Kandidaten fur diese i v Zufuhr alle Kranken, die kein Serum bekommen konnen oder S P wegen Übelsein und Erbrechen nicht einnehmen können oder wegen Koma oder Delirien nicht dazu imstande sind Sie empfehlen, jeweils vor der Injektion 3—5 g S P in 50 bis 100 ccm physiologischer Kochsalzlosung zu losen und innerhalb 10 bis 30 Minuten zu injizieren Auch bei der i v Zufuhr wird gelegentlich über Übelsein geklagt, die Konzentration des S P im Mageninhalt ist immerhin so hoch, daß sie fur die Entstehung von Übelsein und Erbrechen wesentlich in Betracht kommt, ohne daß man gleich an eine zentrale Wirkung des Mittels denken mußte

Die S P Therapie ist anwendbar bei *jedem* Kranken mit Pneumonie Selbst solche mit schon eingetretenem Lungenodem, mit Coma diabeticum mit Uramie haben wir von ihrer Pneumonie wieder genesen gesehen Auch Gravidität oder alte Tuberkulose sind keine Gegenindikation, sogar einem Pneumoniker mit blutendem Magengeschwur gab ich Eubasinum mit Erfolg!

Einzelne Versager wird man immer wieder auch bei der S P Behandlung der Pneumonie erleben zum Teil bei S A resistenten Pneumokokken, zum Teil bei Pneumonien die nicht durch Pneumokokken bedingt sind, vielfach aber auch wegen ungenugender Dosierung und vor allem zu fruhem Aussetzen des Mittels Die folgende Krankengeschichte zeigt eine mittelschwere zentrale Pneumonie bei 9jahrigem Madchen, die zunächst auf kleine Dosen Eubasin gut ansprach nach zu fruhem Aussetzen des Mittels stieg aber die Temperatur nochmals an

Inge Nie., 9 Jahre alt, wird am 28 4 (? Krankheitstag) mit hohem Fieber Nasenflügelatmen und starkem Husten eingeliefert. Es findet sich eine zentrale

Pneumonie mit geringem physikalischem Befund rechts hinten unten Pat. erhält sofort 2mal 0,5 Eubasin am 3 Krankheitstag ebenso am 4 das Fieber fällt schon in der Nacht vom 3 auf 4 Tag ab so daß am 5 Tag mit Eubasin ausgesetzt wird. Am Abend dieses Tages wieder Fieberanstieg schlechteres Allgemeinbefinden Hustenreiz Bruststiche rechts unten Daraufhin vom 6 bis 10 Krankheitstag nochmals Eubasin mit sofortiger Entfieberung und glatter Heilung Am 11 Krankheitstag Röntgendurchleuchtung geringes Restinfiltrat im rechten Mittelfeld

Also mittelschwere zentrale Pneumonie die zunächst auf Eubasin gut anspricht nach zu frühem Aussetzen des Mittels erfolgt nochmals Temperaturanstieg

In Fällen, wo die Chemotherapie wirkungslos bleibt könnte die Krankheit durch einen chemotherapieresistenten Pneumokokkenstamm hervorgerufen sein Sjöstedt und Mitarbeiter (Lund) prüften rund 120 Pneumokokkenstämme mit Zusatz von S P in Verdünnung von 1 5000 bis 1 640000 Die S P Resistenz der Pneumokokken nimmt zu wenn man sie durch Mäuse passieren läßt die gleichzeitig mit S P behandelt werden, und zwar innerhalb von 2—3 Tagen Von Natur aus chemoresistente Pneumokokkenstämme sind sehr selten wie auch Grumbach und Hegglin (Zürich) betonen Die Mehrzahl der sogenannten Versager, die übrigens nicht immer nur die schweren Formen der Pneumonie betreffen erklären ich als Pneumonien deren Erreger (nichthämolytische Streptokokken Staphylokokken Influenzabazillen) auf S A Präparate überhaupt wenig ansprechen Auch die neuerdings aus USA häufiger berichteten sogenannten Viruspneumonien reagieren auf S.A nicht Mit ihnen verwandt bzw identisch sind die sulfonamidresistenten benignen infektiösen Bronchopneumonien ohne Leukozytose (Gsell und Engel)

Auch die Friedländer Pneumonien reagieren schlecht auf S A ebenso natürlich die tuberkulösen Pneumonien Am häufigsten ist *wohl ein Darniederliegen* der Abwehrkräfte des Organismus schuld (Lebensalter, zu später Beginn der Behandlung interkurrente Krankheiten eitrige Komplikationen)

Daß bei S A behandelter Pneumonie die Zahl der Rezidive häufiger ist als früher, wurde sowohl von Hegglin wie von mir festgestellt, ersterer hatte 3,7% ich selbst 4% Man kann mit Burger der unter 547 mit S P *Behandelten 6 8% Rezidive sah Früh und* Spätrezidive, teils 2—4, teils 8—14 Tage nach der Entfieberung unterscheiden, sowie isotope und heterotope Rezidive falls sie am ursprünglichen Sitz der Erkrankung oder in anderen Lappen auftreten Es muß wohl angenommen werden daß die Lähmung der Krankheitserreger durch die Sulfonamidtherapie auch die immunisatorischen Gegenregulationen des Organismus herabsetzt Nach Maier und Grumbach (Zürich), die mit S P oder S Th behandelte Pneumonien fortlaufend auf ihren Agglutiningehalt untersuchten gibt letzterer

nur ein unvollständiges Bild der Immunitätslage des Organismus in sofern als der *klinische Verlauf und das Auftreten eventueller Komplikationen* in keiner Beziehung zum Auftreten und zur Höhe des Agglutiningehaltes stehen

Als „Eubasinversager könnte der folgende Fall aufgefaßt werden

Die 40jährige Frau erkrankt am 3 4 43 mit Husten, Nachtschweiß Fieber und bald darauf Stichen in der rechten Brustseite Aufnahme ins Krankenhaus *am zweiten Krankheitstag mit Pneumonie des rechten Unterlappens* Trotz Eubasin, anfangs 4mal 1 0, später 3mal 1 0 täglich insgesamt 32 g bis zum 19 Krankheitstag keine richtige Entfieberung Am 5 Tag schon durch Probe punktion trub seroses Pleuraexsudat (Kultur steril) nachgewiesen desgleichen am 12 Krankheitstag klar serös wiederum steril Erst in der 6 Woche all mählicher Ruckgang des Fiebers nachdem inzwischen noch Gelbsucht am 19 Krankheitstag aufgetreten war (Ansteckung mit Hepatitis epidemica?) Sekundäre Anämie die nur langsam zurückgeht hohe Senkung bis 130 ebenfalls langsam abklingend Ausheilung unter Zurückbleiben einer Pleuraschwarte rechts unten

Hochstwahrscheinlich hatte sich schon sehr frühzeitig ein Pleuraerguß eingestellt der auf die Eubasinbehandlung nicht mehr ansprach

Sogar bei einem Kranken mit lymphatischer Leukämie welcher mit einer Lungenentzündung des linken Unterlappens am 2 Krankheitstag bei uns auf genommen wurde verlief diese Pneumonie unter Eubasin sehr glatt am 6 Krankheitstag kam es zwar noch zur Mitbeteiligung des rechten Mittellappens dann erfolgte glatte Heilung Interessant war daß die anfängliche Leukozyten zahl von 64000 bei reichlicher Eubasinverabreichung (40 g in 16 Tagen) von 64000 zunächst auf 65000 am 11 Krankheitstag anstieg um dann nur lang am abzufallen

Aus folgender tabellarischer Zusammenstellung unserer 39 Todes falle geht hervor, daß bei der Mehrzahl derselben nicht eine einfache Pneumokokkenpneumonie zum Tode fuhrte, sondern besondere Ver haltnisse vorlagen welche die Wirkung der S P Behandlung unmög lich machten Vor allem Mischinfektionen, zu spate Aufnahme Em pyem und andere Komplikationen Oftmals kann schon klinisch aus dem Versagen der S P Wirkung ein Schluß auf besondere Verhält nisse gezogen werden Daß es sich gar nicht um Pneumonie, sondern vielleicht um Tuberkulose oder Bronchialkarzinom oder — wie ich dies in 2 Fallen sah — Psittakose handelt Fur die Kontrolle solcher scheinbarer Versager ist die bakteriologische Untersuchung von Sputum und Blut besonders wichtig

Eine andere Frage ist, ob nicht die rasche Kuppierung der Pneu monie durch S A Behandlung einen unvollkommenen Ablauf der Im munisierungsvorgänge bedingt und damit die Neigung zu Rückfällen bzw späteren Neuerkrankungen begunstigt Bei der bekannten Nei gung des Pneumoniekranken während seines Lebens mehrfach an Lungenentzündung neu zu erkranken — ich sah ohne S.A Behand lung bei demselben Kranken innerhalb 20 Jahren 12mal eine Pneu monie auftreten ! —, ist die Frage schwer zu beantworten Jedenfalls

A K. St. Georg Hamburg Oktober 1938 bis 31 3 1941
Todesfälle unter 7?0 Fällen akuter Pneumonie

	Alter (Jahre)	Aufgenommen am K	Gestorben kheit tag	Sitz	Eubasium g	
1	63	8	9	LU	3 0	*moribund aufgen*
2	63	7	8	PO	3 0	Mukosus Herzkreislaufschwäche
3	54	3	4	LU	3 0	*moribund*
4	48	6	9	RU LO	8 0	sehr schwer *moribund*
5	58	9	17	RU RO	200	mit Pleuraempyem aufgenommen
6	40	8	9	LU LO RU	4 0	sehr schwer *moribund* aufgenommen
7	68	15	21	LU LO	11 0	sehr schwer *Pleuraempyem*
8	45	11	[illegible]6	PU	20 0 + 28 0	Pneumok. Endokarditis und Meningitis
9	72	5	10	RO	12 0	Am 8 Tag RU
10	73	2	8	RU	11 0	*Mischflora* (Staphyloc aur Infl Baz Typ II u III) Rechtsinsuff
11	82	[illegible]	6	RU	[illegible]0	Pleuraempyem Herzaneurysma
12	28	4	17	RU	ab 7 Tag 12 0	Mukosus! 2mal Lungenembolie
13	52	3	16	RU LU	15 0	Staphyloc aur Pleuraempyem (*Staphylok*)
14	49	7	12	RU RO	15 0	Herzinsuffizienz
15	61	9	47	RU	12 0	Mukosus hochgr Emphysem
16	60	7	8	R u L	6 0?	*moribund* aufgenommen Lungenödem
17	54	10	17	RO	23 0	Ikterus
18	86	6?	8?	RU	[illegible]0	*moribund* aufgenommen
19	42	10	1[illegible]	PU	10 0	Bakt versch Art *keine Pneumokokken!*
20	60	10?	11?	LU	6 0?	Mukosus! *Moribund* aufgenommen
21	74	14?	16?	RU LU	*5 0?*	*Herzmuskelschwäche*
22	54	8?	43?	RU LU	4 0	Pleuraempyem Rechtsinsuffizienz
23	51	7	16	RM RU LU	2[illegible] 0	*Staphyl aur hamol* keine Pneumokokken Obd. Absced Bronchopneum beiderseits
24	60	8?	n 4 Wo	Pleur RU	19 + 23?	Embolie und Infarkt RU
25	[illegible]	3	n 3 Wo	später Pneum ganze li Lunge	23 + 15 i m	Agranulozyt sehr schwer nicht entfiebert
26	38	3	8	RU RO Mi	6 + 15 i m	Typ X schwer

	Alter (Jahre)	Aufgenommen	Gestorben	Sitz	Eubasium	
		am Krankheitstag			g	
27	38	8	11	RU RO LU LO	6 + 5 i m	sehr schwer *Meningitis*
28	50	8	n 6 Wo	LO LU	18 später Albucid	sehr schwer chronische Pneumon LO Endokarditis, *Meningitis*
29	57	5	14	RU LU	28	
30	34	2	9	LU Typ X	23	Wochenb *starke Kyphoscol* mit Rechtsinsuff
31	53	6	18	Re Lunge	35	
32	63	8?	9?	RO	4	m Lungenödem aufgen Koronarskl
33	44	12	13	PU LU	7	keine Pneumokokken *Staphyloc aureus*
34	53	2	n 2 Wo	Re Lunge	25	Typ I und *Staphyloc aureus*
35	54	5	11	RO RU	5 + 25 i m Cibazol	Mukosus! *Grav mens* VIII toter Anenzephalus
36	59	2?	4?	RU RO	2? 38	
37	61	6?	7?	L Lunge	2? + 3 i m 6? + 3 i m	dekomp Mitralstenose *moribund* aufgenommen *Kyphose*
38	48	3	32	RU RO	3 + 26	Blutkultur *Streptokokken*
39	71	20	44	RO RU	23	Empyem PO chronische karnif Pneumon

schutzt auch Pneumokokkenserum nicht vor gehäuften Anfällen, wie die Beobachtung von Bigg und Harvey lehrt

Ein 25jähriger Mann machte innerhalb 50 Tagen vier aufeinanderfolgende Pneumonien durch Typ II VI XXIV und XX durch Er hatte zunächst 250000 Einheiten typenspezifisches Pneumokokkenserum erhalten später S1 peroral insgesamt 65 g Es folgte nach der 4 Pneumonie ein Leukozytensturz bis auf 1200 mit nur 6% polymorphkernigen Tod am 50 Behandlungstag Obduktion kleines abgekapseltes Empyem Lungenabszeß im rechten Oberlappen organisierter Thrombus in der zuführenden Pulmonalarterie Schwellung von Leber und Niere Thrombose der rechten Femoralvene

Also ein Versager sowohl der Serum wie der Chemotherapie mit vier Relapsen durch vier verschiedene Pneumokokkentypen!

Bei einem 59jährigen Arbeiter erlebte ich während des Jahres 1940 unter S P Behandlung dreimal eine Pneumonie

Er wurde am 12 2 1940 (3 Krankheitstag) wegen mittelschwerer Pneumonie des rechten Unterlappens (2 Pneumonie seines Lebens) aufgenommen und war schon am nächsten Tag unter *S P* fieberfrei Am *3 5 1940 3 Pneumonie* des rechten Unterlappens leicht, fast ohne Fieber am 19 7 1940 4 Pneumonie am 2 Krankheitstag aufgenommen ab 4 Tag fieberfrei am 10 Krank

heitstag noch Restinfiltration im rechten Unterlappen Pat. hatte im Februar 10 0 im Mai 15,0 und im Juli 10 0 S P (Eubasin) per os erhalten.

Larsson hat kürzlich über Obduktionsbefunde berichtet die bei einem Teil der mit S P behandelten Pneumonien im St Eriks Krankenhaus zu Stockholm erhoben wurden es fielen pneumoni che Veränderungen auf, die vom gewohnten Bild der Lobärpneumonie wesentlich abwichen Es ergaben sich 2 Typen der eine gekennzeichnet durch multiple kleine leukozytenreiche nekrotische Herde der andere durch chronisch indurative makrophagenreiche Prozesse Larsson schildert aus der 1 Gruppe 7, aus der 2 Gruppe 6 Fälle Die beobachteten Nekrosen waren nicht vom Typus der in der Literatur bekannten sogenannten aputriden anämischen Nekrosen sondern müssen nach Larsson mit der S P Behandlung in Zusammenhang gebracht werden Zur Erklärung der nekroti chen Veranderungen konnte an MetHb Bildung gedacht werden oder an Leukozytenanhäufung oder an eine Verlangerung der Krankheitsdauer durch das S P Letztere Erklärung trifft für die chronisch indurativen Fälle sehr wahrscheinlich zu das akute Stadium der Krankheit wird durch die Wirkung des S P überwunden aber doch nicht vollkommen, die fortgesetzte Zufuhr von S P hat den Verlauf noch mehr verlängert und es sind indurative Prozesse eingetreten Die verabreichten S P Mengen waren recht erheblich und schwankten von 28 g in einigen Tagen bis zu 113 g in 23 Tagen im Durchschnitt wurden etwas über 30 g verabreicht

Eggers (Halle) verfolgte bei 86 Kranken die wegen sicherer lobärer Pneumonie mit S P, S Th oder Tibatin behandelt waren die Lösung des pneumonischen Infiltrates röntgenologisch er fand bei 13 jugendlichen Kranken (16 bis 25 Jahre) durchweg verhältnismaßig rasche Resorption die bis zum 14 spätestens 25 Krankheitstag beendet war, die Verschattung hellte sich gleichmäßig und an mehreren Stellen zugleich auf Bei 73 älteren (26—82 Jahre alten) Kranken waren die Lösungsbilder anders am Ende der 3 Woche bzw in der 4 Woche traten bei unregelmäßigem Ruckgang von Intensität und Ausdehnung der pneumonischen Verschattung deutliche Ringschatten mit zentraler Aufhellung zumeist mit Randverdichtungen im Ober und Mittelfeld auf die von vermehrten Flecken und Streifenschatten umgeben waren Diese Lösungsbilder fanden sich besonders bei schweren Pneumonien die ohne S A Behandlung früher wohl kaum durchgekommen wären Bei ihnen waren die Resorptionszeiten durchweg auf 5—7 Wochen verlängert Eine Tbc Genese dieses Lösungsbildes konnte mit Sicherheit ausgeschlos en werden

Zeldenbruch und Verlinde beobachteten in 4 Fällen tödlich verlaufender Pneumonien die mit S P behandelt waren Nekro en

im entzündlichen Lungengewebe und erwägen die Möglichkeit, daß diese Nekrosen auf örtlicher Anaphylaxie beruhen und der tödliche Verlauf *ganz oder teilweise die Folge einer allgemeinen Anaphylaxie ist*

Solche eigenartigen Röntgenbilder treten auch nach Pyrimalbehandlung auf, wie in nachfolgendem Fall

Frau Paula M 54 Jahre alt, 16 2—24 3 1943 Keine wesentlichen Krankheiten Vor 6 Tagen Husten Seitenstiche offenbar Fieber behandelt sich selbst mit Umschlägen Am 16 2 Arzt gerufen der sie wegen Pleuritis einweist. Hat außen keine Sulfonamide erhalten und kommt am 7 Krankheitstag bereits fieberfrei zur Aufnahme Physikalisch massive Verdichtung des re Ober und Mittellappens nachzuweisen Erhielt täglich 4mal 2 Tabletten Pyrimal insgesamt 28 g Blutsenkung am 8 Tag 124 komplikationsloser Verlauf am 16 Krankheitstag *40 mm Das Röntgenbild am 15 Krankheitstag ergab rechtes* Zwerchfell in der Beweglichkeit eingeschränkt im rechten Oberfeld eine nach unten scharf abgegrenzte vorwiegend streifige Verschattung innerhalb der man kleine Aufhellungsherde erkennen kann Die übrigen Lungenfelder bieten normale Transparenz und Zeichnung ‚Es handelt sich um eine in Rückgang begriffene pneumonische Infiltration rechts oben mit feinen Abszeßbildungen *wie sie von unseren Röntgenologen verschiedentlich nach Eubasingabe beobachtet wurde* (24 2) Das Sputum zeitweise etwas geballt, war niemals foetid und ziemlich spärlich Spätere Röntgenkontrolle am 24 Krankheitstag ergab, daß die Verschattung innerhalb der sich kleine bis erbsgroße Aufhellungsherde erkennen ließen weiter zurückgegangen war, ebenso am 37 Krankheitstag Am 24 3 (43 Krankheitstag) wurde Patientin mit 3,2 kg Gewichtszunahme und Blutsenkung von 18 mm gebessert zum Kassenarzt entlassen

Wird die Ausbildung einer Immunität im Verlauf einer S A Behandlung durch Kupplerung und Milderung des Krankheitsverlaufs beeinträchtigt? Hierüber liegen bisher nur wenige, zum Teil widersprechende Angaben auf Grund der Tierversuche vor Gordonoff und Mundel (Bern) fanden im Mauseversuch keine Anhaltspunkte dafür, daß Pneumokokken (Typ I) durch S P an ihrem antigenen Vermögen einbüßen Auch in vivo behindert S P die Entstehung einer aktiven Immunität nicht Daß der Grad der entstehenden Immunität durch eine frühzeitige intensive Chemotherapie herabgesetzt wird, ist möglich, aber bisher nicht zu entscheiden

Eine von Sylla in der Med Klin 1940 eingeleitete Aussprache über die Behandlung der Pneumonie hat gezeigt, daß damals jedenfalls in Deutschland die Chemotherapie der Pneumonie noch nicht allgemein anerkannt wurde Von den meisten aber die sich eingehend damit beschäftigten, wird sie als Methode der Wahl anerkannt Eine derartige Senkung der Letalität wie wir sie in den letzten Jahren durch eine energisch durchgeführte S P Behandlung der Pneumonie erlebten, kann vernünftigerweise gar nicht anders denn als ein durchschlagender Erfolg dieser Therapie gedeutet werden Martini hat kürzlich zugegeben daß gerade unsere Hamburger Erfahrungen fast mit der Sicherheit eines Experimentes die Senkung der Pneumonie

letalität durch S P Behandlung beweisen Zur selben Zeit, als ich in St. Georg unter S P die Letalität auf 5% senken konnte, hatte Jacobi in dem von ihm geleiteten, St. Georg ganz benachbarten Marienkrankenhaus bei der üblichen Behandlung ohne S P noch 32% Letalität, späterhin mit S P nur noch 6% Ein so vorsichtiger Beurteiler wie Dietlen kommt auf Grund eigener Erfahrungen — wie wir — zu dem Schluß „Die Eubasinbehandlung der kruppösen Lungenentzündung kann heute als das einfachste sicherste und billigste Verfahren als das Verfahren der Wahl gelten

Auch für den Landarzt, und gerade für ihn, wird das Eubasinum zum unentbehrlichen Rüstzeug gehören wie aus den Ausfuhrungen von Bensch hervorgeht „Pneumonische Infektionen aller Art waren bis in die jüngste Vergangenheit für den beschäftigten Landarzt eine ständige Quelle besonderer Sorge und Unruhe Das ist mit der Einfuhrung des Eubasinums grundsätzlich anders geworden „Wiederholt befand sich das schwerkranke Kind von gestern bereits am nächsten Tag unter den spielenden Geschwistern

Auch Scharpff empfiehlt S P angelegentlichst für die Behandlung der Pneumonie in der Praxis

Interessante Ergebnisse von Grundumsatzuntersuchungen bei Lungenentzundung vor und während der Einwirkung von S A hat Schulz in der Leipziger Medizinischen Gesellschaft am 16 6 1942 mitgeteilt Bei frühzeitig einsetzender S A. Behandlung kehrte der Grundumsatz nach der Entfieberung um so rascher zur Norm zurück je fruher und intensiver die Behandlung eingeleitet worden war Wo sie längere Zeit hinausgezögert war, war der Grundumsatz trotz Ruckgangs der Temperatur oft mehrere Wochen lang erhöht

Jasonni (Bologna) berichtete über 39 mit S P behandelte Pneumonie und 29 Bronchopneumoniefälle die fast alle sehr schwer waren (bösartiges epidemisches Auftreten) Die Letalität betrug nur 11,76% Bei den Lobärpneumonien war die Wirksamkeit der S P Behandlung stets sehr deutlich teilweise überraschend, bei den Bronchopneumonien weniger auffallend In einigen Fällen in welchen die Leukozytenzahl trotz Entfieberung hoch blieb kam es in der Folge zu einem Wiederaufflackern des Prozesses oder zu einer Komplikation Aus dem Verhalten der Leukozytose läßt sich also vielleicht die therapeutische Wirksamkeit des S P bewerten

Auffallend *schlechte Erfolge* mit S P bei der Behandlung von Pneumonien hatte Koch (Wiesbaden) Schon die Durchführung der S P Tabletten Behandlung stieß in 60% aller Fälle auf Schwierigkeit (Erbrechen Leibschmerzen, Diarrhöen) Infolgedessen ging Koch zu Injektionen oder rektaler Verabreichung über, täglich 3—4 g S P Bei dieser Behandlungsart und bei den Fällen welche Tabletten ver

trugen, trat in 45% nach anfänglicher Temperatursenkung 2—3 Tage später ein neuer Fieberanstieg mit schlechtem Allgemeinbefinden auf Dieses 2 Krankheitsstadium war entschieden schwerer und ernster als der erste Fieberanfall Koch glaubt nicht, daß es sich dabei um eine Unterdosierung gehandelt habe, ebensowenig um einen allergischen Vorgang oder eine Überempfindlichkeit Vielmehr nimmt er ein Wiederaufflammen der Pneumonie nach einer Pseudokrise an Eine Abkürzung der Krankheit trat nach S P Behandlung nicht ein, auch Komplikationen (Empyeme, Kreislaufschäden) wurden nicht verhütet, der Einzelfall zeigte aber unter S P Wirkung zumeist eine deutliche Entgiftung Praktisch wichtig ist die Kenntnis der Pseudokrisen unter S P Behandlung, damit nicht die erfolgversprechende Therapie vorzeitig abgebrochen wird. Kochs Kranke wurden verhältnismäßig frühzeitig ins Krankenhaus eingewiesen von 112 behandelten Kranken kamen zur Aufnahme am 1 Krankheitstag 11, am 2—4 Tag 67, am 5 Tag 12, am 6 und später 22 Von den 78 Frühfällen entfallen 60 auf die Versager Es starben von diesen 112 Fällen 23 = 21% Im Jahre 1939 starben unter Chininbehandlung von 118 Fällen 29% Koch denkt bei dieser auffallend schlechten Einwirkung an epidemiologische Schwankungen und regionäre Einflüsse, z B sollen die Kranken der Wiesbadener Gegend besonders empfindlich gegen per os zugeführte Medikamente sein, trotzdem vertrugen aber fast alle Meningitiskranken die S P Tabletten ohne Beschwerden

Eine Erklärung dieser ungünstigen Ergebnisse kann ich nur in ungenügender Zufuhr oder mangelhafter Resorption des S P erblicken Die Art des verabreichten Präparats und die Gesamtdosis sind nicht angegeben

Während Wiele und Ibeling in Essen bei 112 Fällen mit S P Behandlung 16% verloren, hatte Strangmann bei 67 Pneumonien mit S P eine Letalität von 12% und Stiegert (Brandenburg) mit Eubasin keine geringere Sterblichkeit als mit Chinin Gegen seine Schlußfolgerungen hat sich schon Follmer (Breslau) gewandt (zu geringe Dosierung!)

Bei *biliärer Pneumonie* scheue man sich nicht, S P in der üblichen Dosis anzuwenden, unter gleichzeitiger Verabreichung von größeren Mengen Traubenzucker Ich sah mehr als ein Dutzend solcher Fälle mit S P ausheilen Auch Burger (Leipzig) glaubt nicht, daß durch das S P schwere Parenchymschädigungen der Leber bei der Pneumonie gesetzt werden, vielmehr der Ikterus bei der biliären Pneumonie durch die Pneumokokken bzw deren Toxine bedingt sei, er schilderte „den Eindruck, daß 9 Fälle schwerster biliärer Pneumonie ihr kürzlich nur der konsequenten Durchführung der S P Behandlung verdanken"
mit der Sich

Nach Solomon (New York) ist die chronische Friedländerinfektion der Lungen wahr cheinlich viel häufiger als allgemein bekannt ist Sie lauft oft unter der Diagnose einer Lungen Tbc Solomon selbst berichtet über 17 Fälle, meist Männer im 5—6 Jahrzehnt, überwiegend waren die Oberlappen befallen Meist schließt sich die chronische Infektion an eine akute Erkrankung mit unregelmäßigem Fieber an, in 60% kam Lungenabszeß, in 23 5% Empyem als Komplikation hinzu Vier Kranke erhielten S P und genasen, darunter auch ein Kranker mit positiver Blutkultur und Lungenabszeß

In der amerikani chen Literatur ist mehrfach darauf hingewie en, z B von Friedberg (New York), daß Leukopenie bei einer lobären Pneumonie an sich keine Gegenindikation sondern im Gegenteil eine spezielle Indikation für die S P Behandlung darstellt

Seit der Empfehlung durch Gsell ist das **Sulfathiazol** (S Th) **(Cibazol, Eleudron)** auch in Deutschland in die Pneumoniebehandlung eingeführt In USA wurde es schon seit einiger Zeit mit Erfolg verwendet Sein Vorzug ist die be sere Bekömmlichkeit für den Magen Darmkanal, als Nachteil erscheint mir nach der Literatur und eigener Beobachtung eine etwas weniger intensive Beeinflu sung der Temperatur des Pneumoniekranken, sowie das häufigere Auftreten von Exanthemen

Long und Haviland (Baltimore) bezeichnen S Th als gleich wirksam und besser verträglich als S P ebenso Finland, Lowell und Strauß

Inzwischen ist noch eine Reihe von Mitteilungen über die Wirksamkeit des Cibazol (S Th) bei Pneumonien erschienen, die vielfach auch die Wirkung des S Th mit der von S P vergleichen

Volini und Mitarbeiter verabreichten 169 Kranken mit typenbestimmter Pneumokokkenpneumonie S Th (4 g bei Aufnahme weiterhin alle 4 Stunden 1 g), 9 Kranke = 5 3% starben Eine Kontrollserie mit S P und Serum hatte 4,2% Letalität Sulfapyridin scheint nach Volini besonders auf Typ I und III S Th besser auf Typ II und VII einzuwirken

Flippin und Mitarbeiter (Philadelphia) behandelten je 200 Kranke mit Pneumokokkenpneumonie mit S P bzw S Th Die Letalität beider Gruppen zeigte keinen sehr großen Unterschied, S P scheint etwas rascher als S Th auf die Temperatur einzuwirken doch bleiben Dauer der Chemotherapie Häufigkeit der Komplikationen und durchschnittlicher Hospitalaufenthalt fur beide Gruppen gleich Bei beiden ergab sich auch keine Beziehung zwischen therapeutischer Einwirkung und dem Blutspiegel (zwischen 2—15 mg%)

Nach Finland und Mitarbeitern (Boston) betrug die Letalität bei 518 mit S P allein oder gleichzeitig mit Serum behandelten Kranken 17,4%, bei 169 mit S Th mit oder ohne Serum Behandelten 12,4%

trugen, trat in 45% nach anfänglicher Temperatursenkung 2—3 Tage später ein neuer Fieberanstieg mit schlechtem Allgemeinbefinden auf Dieses 2 Krankheitsstadium war entschieden schwerer und ernster als der erste Fieberanfall Koch glaubt nicht, daß es sich dabei um eine Unterdosierung gehandelt habe, ebensowenig um einen allergischen Vorgang oder eine Überempfindlichkeit Vielmehr nimmt er ein Wiederaufflammen der Pneumonie nach einer Pseudokrise an Eine Abkurzung der Krankheit trat nach S P Behandlung nicht ein, auch Komplikationen (Empyeme, Kreislaufschäden) wurden nicht verhutet, der Einzelfall zeigte aber unter S P Wirkung zumeist eine deutliche Entgiftung Praktisch wichtig ist die Kenntnis der Pseudokrisen unter S P Behandlung, damit nicht die erfolgversprechende Therapie vorzeitig abgebrochen wird. Kochs Kranke wurden verhaltnismäßig fruhzeitig ins Krankenhaus eingewiesen von 112 behandelten Kranken kamen zur Aufnahme am 1 Krankheitstag 11, am 2—4 Tag 67, am 5 Tag 12, am 6 und später 22 Von den 78 Fruhfallen entfallen 60 auf die Versager Es starben von diesen 112 Fällen 23 = 21% Im Jahre 1939 starben unter Chininbehandlung von 118 Fallen 29% Koch denkt bei dieser auffallend schlechten Einwirkung an epidemiologische Schwankungen und regionare Einflusse, z B sollen die Kranken der Wiesbadener Gegend besonders empfindlich gegen per os zugefuhrte Medikamente sein, trotzdem vertrugen aber fast alle Meningitiskranken die S P Tabletten ohne Beschwerden

Eine Erklärung dieser ungünstigen Ergebnisse kann ich nur in ungenugender Zufuhr oder mangelhafter Resorption des S P erblicken Die Art des verabreichten Praparats und die Gesamtdosis sind nicht angegeben

Während Wiele und Ibeling in Essen bei 112 Fallen mit S P Behandlung 16% verloren, hatte Strangmann bei 67 Pneumonien mit S P eine Letalität von 12% und Striegert (Brandenburg) mit Eubasin keine geringere Sterblichkeit als mit Chinin Gegen seine Schlußfolgerungen hat sich schon Follmer (Breslau) gewandt (zu geringe Dosierung [1])

Bei *biliärer Pneumonie* scheue man sich nicht, S P in der üblichen Dosis anzuwenden unter gleichzeitiger Verabreichung von größeren Mengen Traubenzucker Ich sah mehr als ein Dutzend solcher Fälle mit S P ausheilen Auch Bürger (Leipzig) glaubt nicht, daß durch das S P schwere Parenchymschädigungen der Leber bei der Pneumonie gesetzt werden vielmehr der Ikterus bei der biliären Pneumonie durch die Pneumokokken bzw deren Toxine bedingt sei, er schilte, den Eindruck, daß 9 Fälle schwerster biliärer Pneumonie ihr kurzlich nur der konsequenten Durchführung der S P Behandlung ver mit der Sic…

der verordneten S A Präparate betrug etwa 15—18 g in 4 Tagen, war also nicht sehr erheblich

Flippin und Mitarbeiter verglichen kurzlich bei je 100 Pneu moniekranken die Wirkung von S Th mit *Sulfadiazin* einem 2 sul fanilamidopyrimidin Bei letzterem betrug die (korrig) Letalität 6,3%, bei S Th 11,5% Sulfadiazin senkt die Temperatur etwas rascher als S Th Die Nebenerscheinungen sind bei beiden ungefähr dieselben mikroskopische Hämaturie in 4—9%, Leukopenie in 2%, Arzneifieber in 1—2%

Grunke (Breslau) verlor von 76 mit Globucid behandelten Fällen kruppöser Pneumonie nur eine 77 Jahre alte Frau von 27 Kranken mit Bronchopneumonie starb unter Globucidbehandlung einer

Dowling und Mitarbeiter (Washington) hatten mit Sulfadiazin was unserem Pyrimal und Debenal entspricht bei 115 Pneumonien eine bereinigte Letalität von 8,1% bei 17 Kranken ergab die Blut kultur Pneumokokken

Die *Serumbehandlung* der Pneumonie wird sich in Deutschland — wie sich dies allmählich auch in USA mehr und mehr herausstellte — in der Hauptsache fur schwerste Fälle von Pneumonie empfehlen und zwar kombiniert mit Chemotherapie Der Vorteil der Serumbehand lung besteht ja darin daß dem Kranken sofort Antikorper zugeführt werden, so daß hiermit eine rasch einsetzende Entgiftung erfolgt

Auch die gefurchtete postoperative Pneumonie das „acherontische Problem", läßt sich durch S A beeinflussen Cutler und Scott stell ten unter 41368 chirurgischen Fällen der Literatur 466 (1,12%) post operative Pneumonien zusammen von welchen 215 = 46 1%, also fast die Halfte starben Hochberg und seine Mitarbeiter (Brooklyn) fanden experimentell bei Hunden einen gewissen Grad von prophy laktischer Wirkung des S P gegen postoperative Pneumonie, nur bei einem Hunde entwickelte sich eine leicht verl[illegible]de und gut aus heilende postoperative Pneumonie Koster [illegible] Kasman (Brooklyn) sahen bei 2191 unter Spinalanaesthesie [illegible]erten Patienten 27mal eine postoperative Pneumonie, meist mit gemischtem bakteriologischem Befund (Pneumo , Strepto , Staphylokokken) Alle Kranken erhielten intensive S P Behandlung 5 davon (= 19%) starben Die Zahl der Fiebertage war durch das S P auf 6 gegenüber 10 bei den Kontroll fallen herabgesetzt Zum Vergleich wurde bei 2207 alteren Fallen 20 postoperative Pneumonien mit einer Mortalitat von 55% berechnet Kourilsky und Sicard die bei postoperativen Lungenkomplika tionen weniger gute Resultate als bei gewohnlichen Lungenentzun dungen unter S P feststellten, weisen darauf hin, daß die Erfolge um so besser seien je fruhzeitiger die S P Behandlung einsetzt

Tatsächlich aber war die Wirkung beider Mittel ziemlich dieselbe und der Unterschied bedingt durch das durchschnittlich höhere Lebensalter der mit S P behandelten Pneumoniker Von Nebenwirkungen war Anämie und Leukopenie sowie Übelsein und Erbrechen bei S P häufiger, Ausschläge bei S Th häufiger, Hämaturie bei beiden ungefähr gleich Bei Säuglingen und Kindern finden Wagoner und Hunting unter 55 mit S Th und 54 mit S P Behandelten keinen wesentlichen Unterschied Von den S Th Behandelten sprachen 2, von den S P Behandelten 8 Fälle ungenügend an Es wird hervorgehoben, daß man von einem Mittel zum anderen übergehen kann, wenn ein Kranker auf das eine nicht gut anspricht Im ganzen sei S Th in der Behandlung der Pneumonie ebenso wirksam wie S P

Leitinger, Schnetz und Umrath (Graz) hatten bei 62 zum Teil lebensbedrohlichen kruppösen Pneumonien mit S Th (Cibazol) gute Erfolge, noch am 4—5 Krankheitstag erfolgte rasche Entfieberung und Heilung, nur 1 Kranker starb, während bei 38 vergleichsweise mit Chinininjektion Behandelten die Entfieberung längere Zeit brauchte und 8 Fälle = 21% tödlich verliefen

Sapinski (Innsbruck) lobt das Globucid, bei welchem die Entfieberung, ähnlich wie bei S Th protrahiert lytisch erfolgt Mit S P lassen sich leichter erhebliche Konzentrationen im Blut erzielen, während S Th rascher ausgeschieden wird

Brednow (Cottbus) hat nochmals die Erfolge der Chinin und Eubasinumtherapie in Parallelreihen überprüft „die Erfahrungen sprachen gegen Ende der Beobachtungszeit so stark für die S P Behandlung, daß man es bei den letzten 8 Kranken der Chininreihen, die in den ersten 3 Tagen der Behandlung in keiner Weise ansprachen, nicht wohl verantworten konnte, das S P nach Abschluß der Chininbehandlung hintanzuhalten „Die Erfahrungen sind so, daß es oft genug eine starke Belastung des ärztlichen Gewissens darstellt, die S A therapie zugunsten einer Solvochin und damit wohl einer Chininbehandlung überhaupt zurückzustellen"

Um vollkommen gleichmäßige Bedingungen für die Behandlung mit und ohne S A zu erhalten, hat Dieckmann (Köln) abwechselnd je 100 Pneumonie Kranken S A und der Kontrollgruppe kein S A verabreicht Das Durchschnittsalter betrug bei beiden Gruppen 44 bzw 43 Jahre, der durchschnittliche Beginn der Behandlung fiel in der S A Gruppe auf den 4—5, in der Kontrollgruppe auf den 3—4 Krankheitstag Die S A. Behandlung setzte also relativ spät ein Es starben von den 100 S A behandelten Pneumonien 9 = 9%, in der Kontrollgruppe 15 = 15% Auffällig war die größere Zahl der Ergüsse in der S A Gruppe (11) gegenüber 7 in der Kontrollgruppe Empyeme in der ersteren 4, in der letzteren 2 Die Menge

aus Deutschland, von Trachsler aus Zürich Stenger spricht geradezu von einem Wendepunkt in der Behandlung der Bronchopneumonie und Pneumonie der Kinder durch Eubasinum Opitz bezeichnet das Eubasinum als wertvollstes Präparat für den Kinderarzt da es die Sterblichkeit bei der Bronchopneumonie erheblich herabsetzte Dosierung Erstes Halbjahr 2 mal 1/4 Tablette, zweites Halbjahr 2 mal 1/2 Tablette, 1—2 Jahre 3—4 mal 1/2 Tablette Ältere Kinder 3 mal 1 Tablette täglich

Opitz und Hertzberg (Berlin) sahen nach Einführung der S P Behandlung die Letalität der Kinderbronchopneumonie von früher 22—27% auf 9% zurückgehen (231 Fälle), nach Einführung höherer Dosen betrug die Letalität zuletzt unter 107 Fallen sogar nur noch 7,5% Von 133 Kindern mit Lungenentzündungen bei grippalen Infekten starben nur noch 11 Säuglinge (meist Komplikationen) während von 52 Kindern jenseits des ersten Lebensjahres kein einziges verlorenging

Buser (Chikago) sah ebenfalls Gutes, weist aber darauf hin, daß die Letalität der primären, lobären Pneumokokkenpneumonie im Kindesalter an sich viel geringer ist (3—8% nach einer Statistik von Trask) als beim Erwachsenen

Scott und Jones (Philadelphia) behandelten 167 Säuglinge und Kinder mit S Th (0,13 g pro Kilogramm Körpergewicht), 5 der Kinder starben 2 waren schon in extremis aufgenommen worden Letalität also 3 von 165 = 1,8% 158 Falle zeigten gute Einwirkung, 7 mal kam es zu pleuritischem Exsudat, einer dieser Kranken starb die Sektion ergab multiple Staphylokokken durch Lungenabszesse

Auch Wagoner und Hunting (Cincinnati), welche je 54 Kinder mit S Th und S P behandelten, sahen ungefähr gleiche Wirkung der beiden Mittel

Trachsler empfiehlt die Behandlung einer schweren Pneumonie oder Meningitis einzuleiten mit i m Injektionen von 5 ccm einer 20%igen Cibazollösung Bei benommenen Patienten wird mit den Injektionen fortgefahren bis perorale Behandlung möglich ist Bei 64 kindlichen Pneumonien trat in 95% die Abfieberung der kruppösen Pneumonie in den ersten 48 Stunden nach Beginn der Medikation (S Th) ein bei den Bronchopneumonien in 62% Empyeme entstanden dreimal unter Cibazolbehandlung

Aus der Kleinschmidtschen Klinik in Köln hat Grod vor kurzem die Ergebnisse der S P Behandlung bei Pneumonie im Kindesalter mitgeteilt

Bei 61 von 111 als *croupöse Pneumonie* angesprochenen Krankheitsfällen konnte zwischen dem 1 und 4 Krankheitstag die Eubasinbehandlung eingeleitet werden Es erfolgte meist rasche Entfieberung oft schlagartige Besse

B Bronchopneumonie

Auch bei dieser Erkrankung ist in vielen Fallen durch eines der S A und vor allem der S P Präparate eine gunstige Einwirkung zu erreichen So sah Riehn bei 23 Erwachsenen mit Bronchopneumonie oft schon nach 12—24 Stunden Temperatur und Pulsabfall mit schlagartiger Besserung des subjektiven Befindens Ab und zu traten nach Absetzen des Eubasinum Rezidive auf die durch erneute Gaben glatt gestoppt werden konnten 2 Falle starben an Myodegeneratio cordis, der eine davon war 78 Jahre alt Sciclounoff und Junet (Genf) hatten unter 20 Fällen von Bronchopneumonie, wovon 4 sich an chirurgische Eingriffe anschlossen, 15mal einen guten und 3mal fraglichen Erfolg, 2 Falle starben Unter den Genesenen befanden sich Greise von 75—79 Jahren

Nach MacSweeny betrug im Corkstreet Hospital (Irland) die Sterblichkeit der Bronchopneumonie rund 40% und fiel unter Ver abreichung von S P „dramatisch" auf 9,5% ab, wobei noch zu be merken ist daß von den 7 im Jahr 1939 Gestorbenen 5 Kranke schon moribund ins Hospital kamen Ringel (Wien) hatte unter 24 Fallen lobularer Pneumonie, wovon 20 peroral und 4 parenteral mit S Th (Cibazol) behandelt wurden, keinen einzigen Todesfall Als Kompli kation einmal Otitis, 4mal ein Rezidiv Eine hochfieberhafte durch Liquorbefund verifizierte Enzephalomeningitis konnte durch S Th peroral innerhalb von 3 Tagen vollstandig zur Genesung gebracht werden

Leitinger und Mitarbeiter konnten bei 44 Fallen von Broncho pneumonie, deren Mehrzahl Grippepneumonien waren, unter rich tiger, d h moglichst frühzeitiger, stoßweiser Verabreichung von S Th durchweg sehr Gunstiges beobachten rasche Entgiftung und Ent fieberung, Abkürzung der Fieberdauer und Senkung der Letalität es starben nur 3 von 44 = rund 7%, während von 64 zu gleicher Zeit andersbehandelten Bronchopneumonien 30 = rund 47% tödlich endeten

Auch uns hat sich S P bei Grippebronchitis und bronchopneu monie vorzüglich bewährt Ob damit auch eine wirksame Prophylaxe der Grippe ermöglicht wird, kann wohl erst bei einer größeren Epi demie beurteilt werden, ebenso die Wirkung auf echte Grippepneu monien, die wir — in Hamburg — in den letzten drei Wintern kaum mehr zu Gesicht bekamen

Weiterhin soll das Mittel, vor allem das S P, auch bei der **kind lichen Pneumonie** mit Erfolg angewendet werden Hierüber stehen schon zahlreiche Erfahrungen zur Verfügung, z B von Barnett und Mitarbeitern sowie Wilson und Mitarbeitern aus USA, von Stenger

bestätigen diese guten Resultate, ich selbst konnte immer wieder das gleiche feststellen Nach Opitz und Hertzberg sind die Erfolge bei Masernpneumonie noch eindrucksvoller als bei grippaler Lungenentzündung von 73 Fällen kamen 4, von 40 Kindern der ersten beiden Lebensjahre nur 3 ad exitum Auch schwere doppelseitige Pneumonien, die bei der Einlieferung moribunden Eindruck machten, waren zum Teil schon am nächsten Tag so weit gebessert daß die Prognose günstig gestellt werden konnte *Keuchhustenpneumonien* werden meist weniger gut oder gar nicht beeinflußt

Bei einer Keuchhustenepidemie in Köln Herbst 1940 starben nach Grod von 121 Kranken mit Keuchhustenpneumonien 32 = 26,4% trotz S P Behandlung Er hält es danach fur zweifelhaft, ob dem S P bei der Keuchhustenpneumonie uberhaupt ein gunstiger Einfluß zukommt

Bei der Masernpneumonie dagegen sah Grod unter 41 Fällen nur einmal tödlichen Ausgang bei welchem es sich vorwiegend um Bronchiolitis gehandelt hatte Auch schwerste Formen der miliaren Bronchopneumonie nach Masern wurden geheilt oft setzte die Besserung schlagartig ein, Entfieberung erfolgte in 50% der Fälle innerhalb 48 Stunden

Mader (Frankfurt) hat auf der kinderkundlichen Tagung zu Wien September 1940 über die höchst erfolgreiche Behandlung der früher zu 100% tödlich verlaufenden *Fruhgeburtenpneumonie* durch S P berichtet Es konnten so 50% der an Pneumonie erkrankten fruhgeborenen Kinder gerettet werden Opitz und Hertzberg verloren von 24 mit Eubasinum behandelten Frühgeburten mit Pneumonie nur 9 (Dosierung 3mal täglich ¼ Tablette)

Speranski (Moskau) hatte mit Sulfidin einem russischen Sulfapyridinpräparat vorzugliche Erfolge bei Kindern, vor allem waren bei fruhzeitiger Anwendung die Erfolge blendend während die Kindersterblichkeit an Pneumonie in Rußland offenbar sehr groß ist (mehr als die Halfte der Kinderautopsien betrifft Pneumonie) Fruhe Anwendung in genugend großen Dosen (0 2 g je Kilogramm Korpergewicht) verhindert Komplikationen wie Pleuritis u a statt sonst in 40% wurden sie uberhaupt nicht beobachtet

Zur Behandlung *mischinfizierter Pneumonien* ist neuerdings ein Kombinationspraparat von Solvochin und p Aminophenylsulfonamid als sog *Chinfortan Homburg* empfohlen worden Es soll gleichzeitig auf Strepto und Pneumokokken wirken ist eine waßrige Lösung mit 12,5% Chinin in Form des Solvochin und 5% Sulfanilamid Eine Ampulle zu 2 ccm enthält 0,25 g Chinin = 1 ccm Solvochin + 0 1 g Sulfanilamid Es wird intramuskular verabreicht im allgemeinen 2mal täglich 2 ccm mehrere Tage lang eventuell unter Beigabe von Chinfortantabletten

rung des Allgemeinbefindens und rascher Rückgang auch des physikalischen Lungenbefundes Komplikationen konnten nicht verhindert werden, in einem Fall kam es zum Lungenabszeß

123 Fälle von *Bronchopneumonie* darunter 86 Säuglinge und 37 ältere Kinder wurden mit S P behandelt im 105 Fällen trat Heilung ein, 18 Kinder starben an ihrer Pneumonie Die Mehrzahl der Fälle entfieberte innerhalb der ersten 2 mal 24 Stunden Schlagartige Besserung des Allgemeinbefindens erfolgte etwa in der Hälfte aller Fälle, ebenso häufig aber auch erst allmählich im Verlauf einiger Tage Unter den 18 Todesfällen fanden sich 8 eitrige Komplikationen darunter je 1 Empyem durch Staphylo und Streptokokken 2mal eitrige Perikarditis 4mal kam es im Anschluß an die Pneumonie zur Pneumokokkenmeningitis — prophylaktische Wirkung kommt also dem S P nicht zu. Es ergibt sich eine Sterblichkeit von fast 14% an Bronchopneumonie gegenüber 8% Letalität bei einer Zusammenstellung aus derselben Klinik im Herbst 1940

Siegl (Wien) möchte es heute schon als Kunstfehler betrachten, wollte man sich des S P und S Th auch bei den Lungenentzündungen des kindlichen Alters nicht regelmäßig bedienen

Friderichsen und Sobye (Kopenhagen) behandelten die Pneumonien im Kindesalter mit einer großen Dosis von S Th 70 Kinder erhielten so nur eine einzige große Gabe S Th, 77% dieser Stoßbehandelten zeigten schon in den ersten 24 Stunden Abfall der Temperatur Als Stoßgabe wurde verabreicht bis zu 13 kg Körpergewicht 0,3 g S Th, bis zu 26 kg 0,2 g und bis zu 30 kg 0,14 g S Th pro kg Körpergewicht

Schröder (Freiburg) behandelte von Februar 1940 bis März 1941 insgesamt 175 Säuglinge, Kleinkinder und Kinder mit S P Von 97 S P behandelten Bronchopneumonien starben 9, von 57 ebenso behandelten kruppösen Pneumonien starb ein Kind Die entsprechenden Zahlen der ohne S P behandelten Kinderpneumonien betragen 16 bzw 2 Kinder Bei den S P Behandelten erfolgte die Entfieberung in 2/3 der Fälle schon nach 24 Stunden, ebenso die Besserung des Allgemeinbefindens Wenn auch Rezidive nicht zu vermeiden und eine wesentliche Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes nicht zu erzielen war, ebenso auch keine raschere Rückbildung des pneumonischen Infiltrates, so wurden doch durch das S P „den Kindern Tage hohen Fiebers und schweren Krankheitsgefühls erspart

Rißmann (Krakau) behandelte 161 Kranke mit S P bzw S Th und sah dabei nur einen Todesfall 2mal versagte die S A Behandlung vollkommen Rißmann empfiehlt folgende Dosierungsform von S Th 24 Stunden lang stündlich eine Tablette S Th insgesamt also 12 g, am folgenden Tag 12 Stunden lang stündlich je eine Tablette, insgesamt 6 g, bei fortbestehendem Fieber am 3 Behandlungstag nochmals 10 Tabletten, dann abfallende Dosen von 6 bzw 4 bzw 3 Tabletten

Hodes sah bei *Masernpneumonien* der Kinder (38 Fälle) ebenso günstige Wirkung wie bei der primären Pneumonie Long und Bliss

Bickel G und S Dicker Rev méd Suis e rom 63 S 6› 1943
Bigg und Harvey J amer med Assoc 116 815 (1941)
Bosse Dtsch med Wschr 1938 116
Brednow W Münch med Wschr 1942 II 9››
Bürger M Dtsch. med Wschr 1941 4°7
Bürger M und H I Zschauch Dtsch med Wschr 1943 1
Buser Schweiz med. Wschr 1939 II 78›
Cable Lancet 1939 I 1437
Callomon Amer J med Sci 198, 349 (1939)
Castex und Mitarbeiter ref Zbl f d. ges inn Med 112 S 90
Dieckmann A Dtsch. med Wschr 1943 II 72›
Dietlen Der deutsche Militärarzt 6 23 (1941)
Dowling H F und Mitarbeiter J A M A 117 8°4 (1941)
Eggers P ref Med. Klin 1943 °97
Evans und Gaisford Lancet 1938 II 14
Ferenczi Dtsch. med Wschr 1939 4 8
Finland und Brown Amer J med Sci 197 151 (1939)
Finland und Mitarbeiter Ann. int. Med 13 1567 (1940)
— Ann int. Med. 14 1184 (1941)
Flippin und Mitarbeiter J amer med A oc 112 529 (1939)
— J amer med. Assoc 116, 683 (1941)
— Amer J med Sci 201 58› (1941)
Franke Münch. med. Wschr 1939 494
Friedberg J Amer med. Assoc 116 270 (1941)
Friderichsen C und P Söbye Monatsschrift f Kinderhlk 90 °04 (194)
Gaisford und Mitarbeiter Lancet 1939 II 69
Gordonoff T und O Mündel Schweiz med Wschr 1941 709
Grod H Kinderärztl Praxis 1941
Gross und Cooper Amer J med Sci 197 609 (1939)
Gsell Schweiz med. Wschr 1940 I 34°
Gsell O und M Engel Schweiz med Wschr 1942 35
Grumbach, A und A. Hegglin Schweiz med Wschr 1942 II 1369
Grunke W Ther d. Gegenw 1941 393
— Med Klin 1943 II 678
Hegglin R Die Chemotherapie der Pneumonien 1°7 S 75 Abb G Thieme Verlag, Leipzig 1942
Hegler C Med Welt 1939 731 Dtsch med. Wschr 1940 281 5° Tagung der Ges f innere Medizin S 159 *Wiesbaden 1940*
— Jkurse ärztl Fortbild Oktober 1940 Dtsch med Wschr 1943 390 Referat auf der Kriegstagung d. Dtsch Ges f inn. Med Wien Oktober 43
Hewell und Mitchell J amer med Assoc 112 1033 (1939)
Hochberg und Mitarbeiter Surg etc 73 40 (1941)
Hodes J Pediatr zit bei Wurm
Hüttenhain Erna Med Klin 1939 1634
Jacobi und Coenen Münch. med Wschr 1940 7°3
Jasoini Bull Sci. med 112 6 4—644 (1940)
Klimesch K Wien med Wschr 1942 II S 543 und 563
Koch Dtsch. med Wschr 1941 987
Kourilsky R und I Sicard Rev de Chir 60 112 (1941)
Koster H. und L P Kasman Med. Rec 154 °66 (1941)
Krauß S Erg a d. Gemeinschaftsarbeit v Naturheilk u Schulmed III Folge, Leipzig Reclam 1940
Larsson Y ‘ Virch Arch 307 541 (1941)

Nach Leonhard erwies sich das Mittel bei 40 mischinfizierten Pneumonien, meist Bronchopneumonien, zum Teil hypostatischen und Grippepneumonien, als gut wirksam Oft konnte er dabei eine direkte Kupierung beobachten Auch bei 10 Lobärpneumonien, wovon 3 Mischinfektionen darstellten, war der Eindruck ein günstiger, jedenfalls erfolgte die Krisis oder Lysis zumeist etwas früher als man gewöhnlich erwarten würde Bedrohliche Komplikationen traten bei den insgesamt 50 Fällen niemals auf Von den 40 Bronchopneumonien starb keine von den 10 Lobärpneumonien 2 (einer 12 Tage später plötzlich an Lungenembolie, der zweite, ein 68jähriger Mann mit renalem Hochdruck, kurze Zeit nach der Aufnahme an Kreislaufschwäche)

Meine eigenen Erfahrungen mit Chinfortan sind ebenso wie die von Wiele und Ibeling (Essen) nicht sehr überzeugend — jedenfalls mit der Wirkung von S P nicht zu vergleichen

Örtliche Anwendung von Prontosil bei *eitrigen Erkrankungen* der *Bronchien* ist von Bosse empfohlen worden (Inhalation von Prontosil album 1,5, 90%iger Alkohol und Azeton je 7,5, Glyzerin ad 100) Franke verwandte Inhalation von Prontosil solubile bei allen Formen der Bronchitis und sah danach Auswurf und Hustenreiz sich vermindern, die Vitalkapazität steigen Auch bei Bronchiektasen nahm die Auswurfmenge ab

Castex und Mitarbeiter (Buenos Aires) empfehlen verstäubtes Prontosil bei abscedierenden Bronchiektasen, diffuser und umschriebener Lungeneiterung zur Inhalation 3—5 ccm der 5%igen Prontosil Lösung werden mit Aqua dest auf 25 ccm ergänzt und 3mal täglich inhaliert „Die Mindestdauer einer solchen Prontosil Inhalations Behandlung betrug 3 Monate"

Ferenczi empfiehlt an Stelle der unbedingten chirurgischen Behandlung des *Lungenabszesses* eine kombinierte Behandlung mit Sublimateinatmung nach Koranyi, Kurzwellenbestrahlung und peroral Prontosil Von 9 derart seit 1937 Behandelten blieben 7 über ein Jahr geheilt und arbeitsfähig, einer gebessert, einer ist gestorben Es hat sich dabei durchweg um schwer Fiebernde mit täglichem Auswurf bis zu 400 ccm gehandelt, deren Röntgenbild sicheren Erweichungsherd aufwies

Literatur

Agranat und Mitarbeiter Lancet 1939 I 309 und 380
Alessandri und Armijo Presse méd 1939 I 837
Anderson und Dowdeswell Lancet 1939 I 292
Bansi und Braun Med Welt 1939 1380
Barnett und Mitarbeiter J amer med Assoc 112 Nr 6 (1939)
Batschwarow W Münch. med. Wschr 1942 164
Bensch Münch. med Wschr 1940 II 1118

Winters und Mitarbeiter (Chikago) Amer J med. Sci 201 216 (1941)
— Ann. int. med. 14 1827 (1941)
Wood jr J amer med. Assoc 113 74ɔ (1939)
Wurm Dtsch. med. W chr 1940 43
Zeldenrust I und I.D Verlinde Nederl. Tijd chr Geneesk 86 2570 und 2574 (1942)

C' Pneumokokkenmeningitis

Die Letalität dieser Erkrankung ist im allgemeinen bisher mit rund 100% berechnet worden, z B starben nach Hewell und Mitchell in der Kinderklinik zu Cincinnati (USA) von 1927 bis 1937 sämtliche 23 Fälle von Pneumokokkenmeningitis — meist in den ersten drei Tagen Schon jetzt liegt eine Reihe von Berichten, z B von Cable, Neal, Barnett, Hodes Reid und Dyke, Mariott u a, über Ausheilung dieser mörderischen Erkrankung durch S A Präparate vor Die ersten Erfolge wurden mit Prontosil solubile erzielt (Lockie u a)

Gross und Cooper halten die Kombination von S.A mit Pneumokokkenserum für besonders wirkungsvoll Bis 1938 sind schon 30 geheilte Fälle von Pneumokokkenmeningitis — die bisher stets tödlich verlief — mitgeteilt Finland, Brown und Rank konnten im Boston City Hospital mit dieser kombinierten Behandlung von 10 Patienten 6 heilen während alle fruheren Kranken (von 1929—1936 82) starben Die Behandlungsmethode war vollständige häufige Drainage des Liquors sofort dauernd hohe Dosen Sulfanilamid per os (oder wenn nötig subkutan) + $NaHCO_3$, möglichst schnell spezifisches Pneumokokkenserum intravenos mäßige Flussigkeitsaufnahme, etwa 2 Stunden nach angemessener Sulfanilamidgabe Entnahme von Patientenserum und intralumbale Injektion desselben (5—10 ccm) nach Liquorentzug unter Umstanden mehrfach wiederholt, Lumbalpunktionen bis Liquor normal, Transfusionen nach der 1 Sulfanilamidwoche wenn Anämie entstanden Wenn Sulfanilamid die Infektion beeinflußt gewahrleisten diese Maßnahmen genugend viele Antikorper und Komplemente in optimalen Verhältnissen sowie die wenigsten Nebenwirkungen

Appelbaum (New York) hat ausfuhrlich uber seine Erfahrungen bei Verwendung von P A und verwandten Präparaten bei der Behandlung der sekundären Meningitis nach Ohr oder Sinusinfektionen berichtet Es waren darunter 32 Fälle von Pneumokokkenmeningitis von welchen nur 4 am Leben blieben Unter den gestorbenen Fallen waren Typ I und Typ III besonders häufig vertreten. Unter 26 Fällen von Meningitis durch hämolytische Streptokokken starben nur 5 Bis auf 2 handelte es sich dabei um Sekundarinfektionen vom Ohr oder Warzenfortsatz ausgehend Die Erreger wurden in der Spinalflussigkeit nachgewiesen

Leitinger, H, H Schnetz und Ch Umrath (Graz) Med Klin 1941 652 686
Leonhard Munch med Wschr 1940-66
Loeffler Schweiz. med Wschr 1939 II 617 1940 II 873 1943 I (Sondernummer Chemotherapie S 567)
Löffler, Hegglin und Maier Helvet med. Acta 6 558, (1939)
Long und Haviland Ann int Med 14 1042 (1940)
Long und Wood Ann int Med 13 487 (1939)
Lubsen N Acta med scand (Stockholm) 110, 465 (1942)
MacSweeney Lancet 1940 II 3
Maier O und A Grumbach Schweiz med Wschr 1942 Nr 5
Mariott Nord med Ark (schwed) 1939 2843
Mark Med Welt 1941 551 Zbl f Inn Med 1943 Nr 41, 553
Mark und Veuhoff Dtsch Mil arzt 1941 262
Martini Jkurse ärztl Fortbild Februar 1941 32
Opitz Med Klin 1940 151
Opitz und Hertzberg Med Welt 1941 Nr 1
Pepper und Mitarbeiter Amer J med Sci 198 22 (1939)
Plummer und Mitarbeiter J A M A 116 2366 (1941)
Price und Myers J amer med Assoc 112 1021 (1939)
Recknagel Münch med Wschr 1935 I 704
Reimann Progress in Intern Med. Arch f intern Med 68 (1941)
Riehn Med Welt 1939 1336
Ringel A Wien med Wschr 1941 248
Rißmann E F Med Klin 1943 II 519
Römcke und Vogt Lancet 1939 II 778
Rudebeck I Acta med scand (Stockh) 106 293 (1941)
Sapinski H Med Klin 1942 II 1087
Scharpff W Die moderne Behandlung der Lungenentzündung Vorträge a d prakt Med 9 H 1941
Scheller E Med Welt 1942 II S 1023
Scheurer Med Klinik 1936 I 709
Schröder K. Arch f Kinderhlk 1942, Bd 127 65
Schulz H I Leipzig med Ges 16 6 1942 ref Med Welt 1942 II 1015
Sciclounoff und Junet Schweiz med Wschr 1939 II 781
Scott und Jones J of Pediatr 17 423 (1940)
Severin Wien med Wschr 1938 I 418
Siegl J Therapie d Gegenw 1942 281
Sjöstedt S Vahlne und N Berg Klin Wschr 1943 74
Solomon S J A M A 115 1527 (1940)
Speranski Sowjet Med 1940 Nr 16 9 Ref Münch. med Wschr 1941 508
Stenger Dtsch med Wschr 1939 634
Stiegert, K. Dtsch med Wschr 1943 52
Strangmann Dtsch med Wschr 1941 983
Tjiu Z klin Med 136 534 (1939)
Trachsler Med Klin. 1939 1210
— Schweiz med. Wschr 1941 Nr 24
Volini und Mitarbeiter Amer J med Sci. 200 778 (1940)
Wagoner und Hunting J amer med. Assoc 116 267 (1941)
Whitby Lancet 1938 II 1010
Wiele und Ibeling Dtsch. med Wschr 1940 113 und 343
Wilson und Mitarbeiter J amer med Assoc 112 1435 (1939)
Winkler Inaug Diss Hamburg 1938

Kugelmeier konnte sogar eine mischinfizierte Encephalomeningitis, als deren Erreger Pneumokokken und Meningokokken nachgewiesen wurden, durch große Dosen von S Th (insgesamt 96 g) und S P (37,5 g) innerhalb 35 Tagen zur Heilung bringen. Grundsätzlich wurde auf Serum wie auch auf intralumbale Zufuhr des S A verzichtet, letzteres vielmehr, wenn irgend möglich, per os verabreicht.

Ob in schweren Fällen die *kombinierte* Behandlung mit S P bzw S Th und Serum besondere Vorteile bringt, sei dahingestellt, jedenfalls sind gerade die schwersten, durch Typ III bedingten Verlaufsarten der Pneumokokkenmeningitis, wie bekannt, einer Serumbehandlung nicht zugänglich.

Als Unterstützung der spezifischen Therapie, sei sie Chemo- oder Serotherapie, empfiehlt sich die gleichzeitige vorsichtige Entwässerung des Körpers durch eine trockene salz- und fleischlose Kost, durch Zufuhr hypertonischer Glucoselösung und Verabreichung von Euphyllinzäpfchen, außerdem Cebion und Betabion i. m., gelegentlich auch kleine Bluttransfusionen.

D. Pneumokokkensepsis

In ganz vereinzelten Fällen wurde auch eine Pneumokokkensepsis erfolgreich mit Sulfapyridin behandelt. So berichtete **Dyke** 1938 über eine 61jährige Frau, bei welcher nach lobärer Pneumonie und Venenthrombose mit stark positiver Blutkultur sich eine schwere Pneumokokkensepsis entwickelte. Innerhalb 24 Stunden erfolgte nach Anwendung von S P dauernde Entfieberung und rasche Wiederherstellung.

Auch in Fällen von **Pneumokokkenperitonitis** bei Kindern wurde S A bzw Sulfapyridin schon mit Erfolg angewandt. **Long** und **Bliss** führen einen solchen Fall von **Sager** und **Raffel** an. **Barnett** behandelte 3 Fälle von Pneumokokkenperitonitis bei Kindern mit S P, **McColl** ebenso einen Fall, alle 4 Kinder genasen.

Die Chemotherapie mit S P ist insbesondere bei jenen Fällen von Pneumokokkenperitonitis wertvoll, bei denen es schon frühzeitig zum Auftreten einer Pneumokokkenseptikämie kommt. **Teasdale** behandelte einen solchen außerordentlich schweren Fall zunächst mit Pneumokokkenserum und niedrigen Dosen von S P. Erst nach beträchtlicher Erhöhung der Dosis änderte sich das klinische Bild rasch, das Kind konnte geheilt entlassen werden.

Nadrai (Ungarn) wandte SP bei 6 Mädchen mit Pneumokokken-Peritonitis an, von denen nur eines starb. **Neff** (Winterthur) empfiehlt bei Pneumokokkenperitonitis zunächst eine Probelaparotomie, bei bakteriologischem Nachweis von Pneumokokken im Eiter sofort S A, am besten als Injektion, nach erfolgter Feststellung des Pneu-

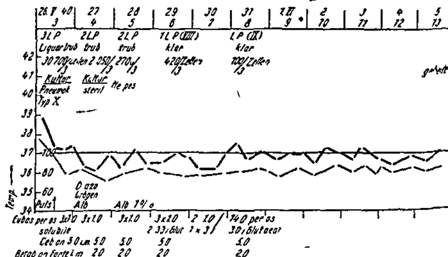


Abb 10 Karl Heinz Pri, 10 Jahre alt, Pneumokokkenmeningitis Typ X, glatte Heilung durch Eubasinum

und ansteigendes Fieber schläfrig Ist anfangs völlig bewußtlos und bleibt auch in den nächsten Tagen stark benommen Liquor trübe erhöhter Druck kulturell Pneumokokken Typ X Bei der 2 Lumbalpunktion hohe Zellzahl 30700/3 Neben Eubasinum (3mal täglich 1 g per os) wird häufig lumbalpunktiert und Luft durchgeblasen Außerdem Cebion und Betabion i m Am 5 Krankheitstag Herpes labialis Zellzahl des Liquors sinkt rasch ab Am 27 5 ist die Blutkultur steril am 29 5 ist der Liquor klar 420/3 Zellen Langsamer Rückgang der Meningitissymptome leichte Anämie, völlige Erholung

Ein Ausgangspunkt für die Pneumokokkeninfektion der Meningen war auch im Verlauf der klinischen Beobachtung nicht nachzuweisen insbesondere nicht seitens der Ohren Nebenhöhlen oder Lungen

Allein so leicht ist der Verlauf durchaus nicht in allen Fällen! Notwendig ist eine möglichst frühzeitige Diagnose, die hier vielleicht noch wichtiger ist als bei der Pneumokokkenpneumonie Weiterhin Verabreichung *großer* Dosen von S P, am besten zunächst i v, um einen möglichst raschen Anstieg in Blut und Liquor zu erreichen

Singer (Wien) konnte z B von 2 Fällen schwerer Pneumokokkenmeningitis den einen mit Eubasin allein ohne Serum heilen, in diesem Fall wurde der eitrige kokkenhaltige Liquor nach 2 Tagen Eubasin (6 g) keimfrei und nach 6 Tagen (12 g) wasserklar Der Kranke bekam an den ersten 3 Tagen insgesamt 3 g nur intravenös zugeführt

Neben S P ist auch schon S Th mit Erfolg benutzt worden Spink und Hansen (Minneapolis) konnten von 3 Kranken einen heilen, allerdings unter gleichzeitiger Verwendung von typenspezifischem Serum

Cook und Camb Lancet 1941 Nr 6166 S 510
Craddock und Bowers (Richmond) J amer med Assoc 116 °96 (1941)
Dunlop und Laurie Lancet 1939 I 1437
Dyke Lancet 1938 II 6?1
Falla Brit. med J 1940 Nr 4141
Finland Brown und Rank New England J Med 218 1033
Gross und Cooper Amer J med Sci 197 609 (1939)
Heinz Wien klin Wschr 1939 9?8
Herren Fr Klin Wschr 1943 I 149
Hewell und Mitchell J amer med Assoc 112 1033 (1939)
Howard Lancet 1941 Nr 6166 S 51°
Hulst und Jordan Tijdschr Geneesk 14 1592
Jonas R Zbl Chir 1939 2102
Kleinschmidt Z Immunforsch 99 94 (1940)
— 114 Sitzung der Vereinigung Rheinisch Westfälischer Kinderärzte Dusseldorf 24 November 1940
Kugelmeier L M Zschr f klin Med 14? 267 (1943)
Lockie J Royal Army Med Corps 72 334 (1939)
Maggio L Riforma med. 1941 609
Marconi und Scalfi Policlinico Ser prat. 1940 1487
Mariott H L Nord med Ark (schwed) 1939 2843
Nadrai A. Kinderkundl. Tag Wien Sept 1940 Ref Klin Wschr 1940 1270
Neal Appelbaum und Jackson J amer med Assoc 115 °0?? (1940)
Neff G Schweiz med Wschr 1941 529
Reid und Dyke Lancet 1938 II 619
Rhoads und Mitarbeiter J amer med Assoc 115 917 (1940) (Literatur)
Saeker Klin Wschr 1939 Nr 3?
Singer R Wien klin Wschr 1941 212 und 549
Spink und Hansen (Minneapolis) J amer med Assoc 115 840 (1940)
Steele Ch W und I Gottlieb Arch f internat Med 68 °11 (1941)
Teasdale Brit med J 1939 409°
Vogelius H Acta med. scand (Stockh) 106 449 (1941)
Wurm Dtsch med W chr 1940 Nr 2 3 4

VIII Infektion der Harnwege

Die medikamentöse Behandlung von Infektionen der Harnwege beschränkte sich bis vor wenigen Jahren auf die Durchspülung mit verschiedenen Tees und die Anwendung von Formaldehyd abspaltenden Arzneimitteln, wie Urotropin Hexal, Helmitol u a m, von welchen einige auch, wie das Cylotropin, intravenos zugefuhrt werden konnten Außerdem standen zur Verfugung salizylhaltige Mittel wie Salol und bakterizide Farbstoffe, wie Pyridium, Neotropin oder fur intravenose Injektion Argochrom oder Trypaflavin in besonderen Fällen auch Neosalvarsan In seiner kritischen Rundschau über selektive medikamentöse Behandlung der Harninfektionen (gemeinsam mit Kunstmann) kommt Pflaumer zu einer sehr skeptischen Beurteilung aller dieser Mittel, die keineswegs auch nur annähernd die Erreger der Harninfektion zielsicher bekampften

mokokkentypus i v Injektion von typenspezifischem Pneumokokken serum bis zu 300 Einheiten Neff meint, daß es jetzt schon durch Kombination von S A und Serumtherapie moglich sei, die ungunstige Prognose der Pneumokokkenperitonitis zu bessern und laßt dahin gestellt, ob es in Zukunft nicht vielleicht gelingen wird, durch alleinige S A Behandlung wie bei der Pneumonie die Therapie billiger und einfacher zu gestalten

Bei der Pneumokokkenperitonitis der Kinder sollte eine Fruh operation vermieden werden, denn sie gibt eine Letalitat von 72%, wahrend letztere bei konservativer Behandlung und Spatoperation nur 29% betragt (Jonas) Ein 9jahriger Knabe (ich sah den Fall zusammen mit Bennhold) mit chronischer Nephrose, uberstand unter Eubasin zunachst eine Pneumonie und einige Zeit spater auch eine Pneumokokkenperitonitis, die anfangs konservativ mit Punktion und Eubasin, spater erst operativ behandelt wurde Es erfolgte Hei lung Kleinschmidt sah sogar bei einem Saugling eine Pneumo kokkenperitonitis ausheilen ein 9jahriges Madchen mit besonders schweren Erscheinungen, insbesondere auch Benommenheit, Jakta tionen usw, das sofort nach der Aufnahme am 3 Krankheitstag intra venos mit 6,6 ccm der 30%igen Losung von Eubasinum behandelt wurde besserte sich in kurzester Zeit und wurde nach erneuter intra venoser Injektion am folgenden Tage und peroraler Behandlung durch einige Tage schnell geheilt In einem 3 Fall trat ebenfalls Heilung ein, doch verhinderte perorale Behandlung nicht das Hinzutreten eines Pneumokokkenempyems

Maggio, L (Tivoli) ließ bei einem Fall sehr schwerer Pneumo kokkenperitonitis den Eiter ab und goß 15 ccm einer 20%igen Lo sung von Streptosil (S Th) in die Bauchhohle Daneben erhielt der Patient mehrere i v Injektionen von S Th, die Heilung erfolgte in uberraschend schneller und vollstandiger Weise, was Maggio nur der Wirkung des S Th zuschreibt

Bei *Ulcus corneae serpens* (durch Pneumokokken) hat Rosen green in 6 Fallen von welchen bei dreien die Prognose infaust schien, mit S P Heilung erzielt

Durch subkonjunktivale Anwendung von Prontosil solubile konnte Heinz einen Fall von schwerer *Hypopyoniritis* zur Ausheilung bringen

Literatur

McAlpine und Thomas Lancet 1939 I 754
Appelbaum The Laryngoscope 48 482 (1938)
Barnett J amer med Assoc 112 (1939)
Cable I V Lancet 1939 II 73
Coleman F H Lancet 1940 II 615
McColl J Pediatr 14 277

reichen und so den Urin und mit ihm das ausgeschiedene Medikament unnötig zu verdünnen Als Dosis genügen im allgemeinen 3mal 1 bis 3mal 2 Tabletten Prontosil etwa 4—5—7 Tage lang, bei ganz schweren, hochfieberhaften Erkrankungen kann mit Vorteil zunächst Prontosil solubile intramuskulär gegeben werden Am günstigsten sind die Erfolge bei Infektionen des Nierenbeckens, bei einfacher Zystitis weniger gut bei postoperativer Zystitis Meist tritt schon in wenigen Tagen Entfieberung, Rückgang der Beschwerden und Klärung des Urins ein Meist wird auch nach 5—6 Tagen der Urin frei von Bakterien Nach meinen eigenen Erfahrungen wie nach vielen Angaben der Literatur (Meissner, Türk, Haupt, Clark, Long und Bliss) ist das Prontosil fur die Behandlung der Pyelitis ein ganz außerordentlich wertvolles Mittel Um so wertvoller, als es auch ohne jedes Bedenken in der *Gravidität* verabreicht werden darf Gerade diese hartnäckigen Graviditätspyelitiden sind sehr dankbar (Abb 11)

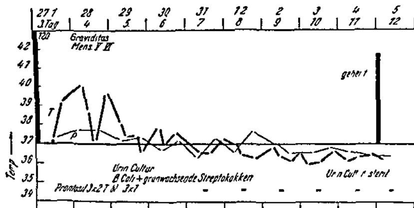


Abb 11 Frau Gertrud M 27 Jahre *Pyelitis* im V—VI Graviditätsmonat Rasche Heilung (auch bakteriologisch) nach Prontosil

fur die S A Behandlung Es kann durch letztere eine ernstliche Gefährdung der Schwangerschaft, jedenfalls aber eine längere und fur den Kranken unbequeme Behandlung mit Nierenbeckenspulungen meist vermieden werden Über die Frage, welchen Einfluß S A. Praparate in der Gravidität auf Mutter und Kind ausuben, wird unten im Kapitel Nebenwirkungen berichtet Im folgenden seien 2 Beobachtungen aus der letzten Zeit mitgeteilt

Helene Bu 19jährige Landwirtsfrau 2° IV—22 V 1940 Wird aufgenommen wegen Zystopyelitis im *8 Monat der Schwangerschaft. Senkung* 80 mm. Urinkultur Bact. coli Erhält Prontosil 3mal 1 Tablette bis zum 30 IV insgesamt 20 Tabletten à 0 3 Steht auf ohne Beschwerden Am 5 V

Einen Fortschritt in der Bekämpfung der Harninfektionen schien die Entdeckung der *Mandelsäure* zu bringen Die Wirkung derselben gegen Kolibazillen soll in 87% Sterilität des Urins mit Entfieberung herbeiführen Pflaumer sowie Ringelmann und Rüther haben aus Deutschland gute Ergebnisse publiziert Versager kommen auch hier vor insbesondere bei Pyelonephritis und Pyonephrose, bei chronischer Prostatitis bei schwerer Schädigung der Harnwege durch Steine und vor allem bei allgemeiner oder stellenweiser Stauung des Urins in den Harnwegen (Pflaumer und Kunstmann) Eine Reihe von Handelspräparaten versuchen, den sehr unerfreulichen, vielen Patienten unerträglichen Geschmack des Mittels zu vermeiden bzw ein intravenös injizierbares Präparat (Mancitrop Mandelat) zu liefern Hauptdomäne der Mandelsäuretherapie ist die Bekämpfung der Koliinfektion

Bei sehr hartnäckiger genuiner Pyurie empfiehlt Pflaumer das seit 20 Jahren von ihm angewandte *Neosalvarsan* Man kann dabei wenn auch relativ selten, daß von Blum so genannte „Neosalvarsanwunder erleben daß nämlich ein monatelang trotz energischster Medikation und Lokalbehandlung unverändert eitrig gebliebener Harn nach 3 Injektionen von je 0 3 Neosalvarsan vollkommen eiterfrei wird und bleibt.

Als *überragendes Mittel zur Bekämpfung der Harninfektion* hat sich seit dem Jahre 1935 das *Prontosil* bewährt Zunächst wurde es hauptsächlich zur Behandlung der akuten Pyelitis der Kinder empfohlen, Temming, Maraun, Unshelm haben uber Heilung von solchen Pyurien ohne Unterschied der Erregerart berichtet Es genugen dazu meist schon kleine Dosen, 2mal täglich 2 Tabletten Es scheint auch, daß die S A Verbindungen in saurem wie alkalischem Harn gleich gut wirken, Niereninsuffizienz oder Eiweißausscheidung sind keine Gegenindikation Bei Niereninsuffizienz ist allerdings damit zu rechnen, daß die Ausscheidung verlangsamt und damit eine Speicherung gegeben sein kann, so daß es sich empfiehlt, Prontosil in solchem Fall nur als kurzen Stoß anzuwenden Übrigens hat die Praxis gelehrt, daß eine Pyelitis oder Zystitis die innerhalb 8 Tagen auf *Prontosil nicht anspricht,* hochstwahrscheinlich überhaupt nicht einer Prontosilbehandlung zuganglich ist In solchen Fällen muß nach Ausschluß von Steinen, Hindernissen in den Harnwegen u dgl eine Blasenspulung erfolgen Häufig wird dagegen gefehlt und in der Praxis Prontosil wochenlang verordnet So sah ich eine 40jährige Kranke mit Zystopyelitis welche von ihrem Arzt 6 Wochen lang täglich 3mal 2 Prontosiltabletten, insgesamt 240 Tabletten = 80 g, erhalten hatte — ohne jeden *Erfolg! Nach 2maliger Blasenspülung im* Krankenhaus setzte sofort Besserung und Heilung ein

In der Praxis ist es nicht unbedingt notwendig, vor Einleitung der Behandlung eine Urinkultur auszuführen, denn das Prontosil wirkt nahezu gleich günstig gegen Streptokokken, Staphylokokken, Proteus, Pyozyaneus wie auch meist gegen B coli und dessen Abarten Auch eine besonders gewählte Diat, etwa in Form der teils sauren, teils alkalischen Schaukeldiät, erübrigt sich Dagegen empfehle ich, während der Prontosilverabreichung nicht allzu große Mengen Tee zu verab

antipyretische Eigenschaft desselben, die es für die Behandlung fieberhafter Harninfektion besonders geeignet macht Unangenehme Nebenwirkungen wurden, außer Appetitlosigkeit auch bei Albucid kaum bemerkt

Meding (Leipzig) fand im Harn von Albucidbehandelten erhebliche Bakterizidie gegen Staphylokokken, Gonokokken und geringere gegen Bact Coli Die bakterizide Wirkung richtet sich nach der ausgeschiedenen Menge und dem Zeitpunkt der Verabreichung Diese im Urin ausgeschiedenen Sulfonamide bzw die daraus entstandenen noch nicht aufgeklärten Produkte haben direkte chemotherapeutische Wirkung auf bestimmte Erreger — im Gegensatz zu der bekannten geringeren Wirkung der Sulfonamide in vitro

Schlosser (Breslau) konnte von 39 Kranken mit akuten und chronischen Infektionen durch B coli 38 erfolgreich mit Albucid (per oral bzw intravenos) behandeln ebenso Hau 23 Falle mit zum Teil schweren Komplikationen

Auch Grunke (Breslau) hatte mit Albucid ausgezeichnete Erfolge bei der Behandlung der Infekte der Harnwege unter 333 Erkrankungen der Harnwege waren 247 durch Coli 14 durch andere Erreger bedingt und 72 Pyurien ergaben sterile Kultur Nach der Behandlung waren von den 247 Kranken mit Coli Infekt 224 Coli und beschwerdefrei Nur bei dreien blieb der Erfolg aus Es wurden also rund 90% der Kranken geheilt Von den 14 Patienten deren Infektion durch anderweitige Erreger (Strepto, Staphylo Enterokokken Proteus) bedingt war wurden 12 geheilt Grunke gab im allgemeinen 2 Tage lang 5mal 2 Tabletten, 2 Tage lang 4mal 2 Tabletten und 2 Tage lang 3mal 2 Tabletten Bei Ausbleiben einer Heilung wurde der Albucidstoß nach einigen Tagen wiederholt

Nach Henninger (Wien) ist das Sulfathiazol dem Albucid weitgehend überlegen

Noch wenig Erfahrung liegt vor über die lokale Anwendung von Sulfonamiden in der Urologie Kohlmayer sah auf der urologischen Station der II. chirurg Universitätsklinik Wien bei 6 Fällen einen guten Erfolg Es wurden 2 der handelsüblichen Ampullen Cibazol (à 5 ccm) mit gleichen Teilen Aqua dest. zu 20 ccm verdünnt und in die Blase instilliert. Dies wurde jeden zweiten Tag wiederholt, insgesamt 5mal Kohlmayer läßt es dahingestellt, in wieweit die immerhin noch starke Alkalität der eingebrachten Flussigkeit an sich eine Wirkung zu entfalten in der Lage ist Ausschlaggebend scheint jedenfalls die starke Konzentration am Orte der Einwirkung zu sein

Selbstverstandlich kann man von allen diesen Mitteln nicht eine 100%ige Heilung verlangen z B bei schweren chronischen Pyelonephritiden bei chronischer Harninfektion der Prostatiker oder bei anderen Schwerkranken mit Darniederliegen der Abwehrkrafte

Auf Enterokokken und Streptococcus faecalis ist die Wirkung von S A Präparaten gering hier wie in manchen anderen Fällen wirkt

plötzlich Frühgeburt eines toten Anenzephalus mit Spaltbildung der Wirbelsäule Weiter glatter Verlauf

Ob die Frühgeburt hier durch Prontosilverabreichung bedingt war, ist zum mindesten zweifelhaft

Auch Wagner betont, daß selbst bei sehr energischer Sulfonamidbehandlung der Schwangeren die Schwangerschaft in ihrem Verlauf keine Störung erfährt und das Kind keinen Schaden leidet

Irmgard Fi 26jährige Ehefrau 14 I—10 II 1940 Aufgenommen wegen Kolizystopyelitis im 5 Graviditätsmonat die seit über einer Woche mit Fieber und Schüttelfrost besteht Auf Prontosil (4mal 1 Tablette) insgesamt 38 Tabletten bis 26 I Entfieberung und Besserung des Urinbefundes Nach Absetzen des Prontosils schon am nächsten Tag wieder Fieber u Harnbeschwerden Nach Verabreichung von Eubasin, anfangs 2mal 1 0 bis 7 II (insgesamt 17g) endgültige Heilung Gravidität bleibt ungestört.

Also *Pyelitis in Gravidität (V Monat)*, auf Prontosil nur vorübergehende, auf Eubasin endgültige Heilung Gravidität bleibt ungestört

Falls bei Kolipyelitis von Prontosil keine endgültige Besserung erreicht wird, habe ich mit gutem Erfolg einige Tage lang Mancitrop oder Mandelat (5 ccm i v) gegeben

Bei *Kindern* wird nach den Erfahrungen von Huber die Kolipyurie (in 20 Fällen) oftmals schlagartig gebessert, selbst langwierige Fälle heilten aus, sogar ein 12jähriger Junge mit Kolisepsis genas, im Blut ebenso im Milzpunktat (bei der Operation wegen Verdachts auf Peritonitis) war B coli gezuchtet worden

Opitz hatte verblüffende Resultate bei der kindlichen Pyurie speziell durch B Coli mit Prontosil rubrum, album und Albucid, die Leukozyten verschwinden in 14 Tagen aus dem Urin, während die Bakteriurie noch länger bestehen kann Er empfiehlt deshalb, nach Abklingen der Erscheinungen eine 8tägige Nachbehandlung anzuschließen

Auch mit *Albucid* werden gute Erfahrungen bei akuter Zystopyelitis ebenso wie bei chronischen Krankheiten der Harnwege erreicht Schittenhelm, Hager, Reindel und Schlösser haben über gute, zum Teil überraschende Erfolge berichtet Verabreicht wurde teils Albucid intravenös (jeden zweiten Tag 5 ccm, Hager) und gleichzeitig oder allein 3mal täglich 2 Tabletten etwa 5 Tage lang gelegentlich auch länger Reindel erwähnt einen Fall von Schwangerschaftspyelitis bei welchem wegen starker Hyperemesis die Einnahme von Tabletten unmöglich war, aber die intravenöse Albucidbehandlung zum Erfolg führte Bei sehr empfindlichem Magen, z B Schwangerschaftspyelitis habe ich ebenfalls mit nur intravenöser Einverleibung von Albucid (5 Tage lang täglich 5 ccm i v) sehr schöne Ergebnisse gesehen Auch beim Albucid ist eine besondere Beachtung der Azidität des Harnes nicht notwendig hervorgehoben wird die

setztem Urin immer wieder festgestellt Bei hauptsächlich dem Chirurgen zu Gesicht kommenden Fällen von Cystitis und Cystopyelitis, Erkrankungen, die fast immer die Folgeerscheinungen eines sich im Harntrakt abspielenden Grundleidens sind und die fast stets mit einer Harnstauung einhergehen hat **Rieder** mit Sulfonamiden — wie zu erwarten war — keine Erfolge gesehen, wie sie bei unkomplizierter Cystitis Cystopyelitis und Coli Pyurie der Kinder die Regel sind

Literatur

Bablik Münch med Wschr 1941 598
Clark J amer med Assoc 112 719 (1939)
Crunke W Med Welt 1942 1156
Gsell Schweiz med Wschr 1940 342
Hager Fr Münch med Wchr 1939 1040
Hau Fortschr Ther 15 583, (1939)
Haupt Med Klin 1938 1531
Henninger, H Wien Klin Wschr 1943 190
Huber H G Münch. med. Wschr 1937 II 1257
Kohlmayer, H Zbl f Chirurgie 1942 1715
Maraun Kinderärztl Praxis 1936 445
Meding B Münch. med. Wschr 1941 575
Meißner W Med. Klin 1937 I 95
Nielsen Ugeskr Laeg 1939 1247
Opitz Med. Klin 1940 151
Pflaumer W Münch med Wschr 1935 Nr 43 und 44
Pflaumer W und H Kunstmann Jkurse ärztl Fortbild 1939 II 4 14
Praetorius G Zschr f Urologie 37 149 (1943)
Peindel W Münch. med Wschr 1939 II 1115
Ringelmann Ther Gegenw 1938 H 9
Richter Arch f Hyg 12
Rubritius Wien med Wschr 1941 1
Rüther Zbl Gynäkol 62 51 (1938)
Schittenhelm Münch med Wschr 1939 1293
Schlösser Ther Gegenw 1939 187
Temming Kinderärztl Praxis 1935 400
Türk H. Münch. med Wschr 1937 II 1259
Unshelm Med Welt 1937 660
Weiser Med Klin 1937 I 674

IX Infektion der Gallenwege

Prontosil wird durch die Leber in ziemlich reichlichem Maße ausgeschieden

Injiziert man (**R. Mancke K. Plötner und W Siede**) Gallenfistelhunden 6 Tage lang täglich 50—150 mg Prontosil solubile intramuskulär so findet man etwa 15% der injizierten Menge in der Galle wieder das Maximum der Ausscheidung liegt durchweg in den ersten 8 Stunden Mit steigender Dosis steigt auch der in der Galle ausgeschiedene Anteil an und beträgt z B nach Verabreichung von 50 mg nur 7% und bei 100 mg 17% Dieselben Autoren

Mandelsäure besser Rubritius (Wien) bewährte sich Albucid bei Behandlung der verschiedenen akuten und chronischen Harninfektionen ausgezeichnet *Die Kolipyelitis wird durch Mandelsäure besonders günstig beeinflußt,* letztere ist aber bei einem Rest N uber 40 mg% besser wegzulassen, weil das Mittel Azidose bewirkt und hierdurch der Eiweißgehalt des Harns erheblich anzusteigen pflegt

Gsell erzielte bei Kolinfektion der Harnwege mit *S Th (Cibazol)* rasche Entfieberung und Heilung auch hartnäckiger Falle, die Kolibakterien verschwanden innerhalb von 1—2 Wochen aus dem Urin, *was zuvor mit den ublichen Harndesinfektientien nicht gelungen war* Er empfiehlt fur solche Falle nicht eine hochkonzentrierte Stoßtherapie, sondern kontinuierlich einige Zeit fortgesetzte Verabreichung niedriger Dosen von S Th z B 3mal 1—2 Tabletten, womit eine Urinkonzentration von 50—150 mg% an freiem Thiazolderivat erreicht wurde

Bablik (Wien) empfahl ein kombiniertes S A Praparat „Septurit", eine *Molekularverbindung von p Aminobenzolsulfonamid mit* Hexamethylentetramin, gleichzeitig i v und peroral verabreicht und sah danach rasche Entfieberung und Besserung des Harnbefundes bei schwerer fieberhafter Zystitis im Gefolge von Prostatahypertrophie Unter 126 Fällen sah er nur 2 Rezidive, die beim 2 Stoß geheilt wurden

Nielsen (Aarhus), welcher 54 Falle von Harneiterung erfolgreich mit P A behandelte *(8—9 Tage lang taglich 2,7 g), hebt hervor,* daß die Wirkung bei gramnegativen Bazillen und Staphylokokken erfolgreich, bei Enterokokken gering oder negativ ist

In der Praxis läßt sich nicht immer vor Einsetzen der Chemotherapie der Ausfall der Urinkultur abwarten Wir geben im allgemeinen von vornherein Prontosil in den ublichen Dosen, wie oben angegeben Fuhrt diese Behandlung nicht zum Erfolg, so schalten wir auf Albucid *i v um oder versuchen einen Eubasinstoß Der Vorteil einer Behandlung* mit S A Derivaten ist vor allem auch darin zu sehen, daß im Gegensatz zur Mandelsauetherapie, auch bei alkalischem Urin und bei gestorter Nierenfunktion die S A Derivate wirksam und ohne unerwunschte Nebenerscheinungen sind

Das von der Firma von Heyden neuerdings herausgebrachte *Euvernil* von der Formel N sulfanilylcarbamid ist von Praetorius (Hannover) mit großem Erfolg zur Behandlung von Harninfektionen verschiedenster Art empfohlen worden Es hat den großen Vorzug, daß es völlig unschädlich ist und selbst in großen Dosen sehr lange Zeit verabreicht werden kann Wichtig ist, daß die Einnahme *(im Gegensatz zu allen anderen Sulfonamiden) auf leeren Magen erfolgen* muß Ich selbst habe das Mittel bei zahlreichen Fallen mit Erfolg verwendet und vor allem die stark säuernde Wirkung bei alkalisch zer

setztem Urin immer wieder festgestellt Bei hauptsächlich dem Chirurgen zu Gesicht kommenden Fällen von Cystitis und Cystopyelitis, Erkrankungen die fast immer die Folgeerscheinungen eines sich im Harntrakt abspielenden Grundleidens sind und die fast stets mit einer Harnstauung einhergehen hat Rieder mit Sulfonamiden — wie zu erwarten war — keine Erfolge gesehen wie sie bei unkomplizierter Cystitis, Cystopyelitis und Coli Pyurie der Kinder die Regel sind

Literatur

Bablik Münch. med Wschr 1941 598
Clark J amer med Assoc 112 719 (1939)
Crunke W Med. Welt 1942 1156
Gsell Schweiz med Wschr 1940 347
Hager Fr Münch med. Wschr 1939 1040
Hau Fortschr Ther 15 583, (1939)
Haupt Med Klin 1938 1531
Henninger, H Wien Klin W chr 1943 190
Huber H. G Münch. med Wschr 1937 II 1257
Kohlmayer H Zbl. f Chirurgie 1942 1715
Maraun Kinderärztl Praxis 1936 445
Meding B Münch. med. Wschr 1941 575
Meißner W Med. Klin 1937 I 95
Nielsen Ugeskr Laeg 1939 1247
Opitz Med Klin 1940 151
Pflaumer W Münch med Wschr 1935 Nr 43 und 44
Pflaumer W und H Kunstmann Jkurse ärztl Fortbild 1939 H 4 14
Praetorius G Zschr f Urologie 37 149 (1943)
Reindel W Münch. med Wschr 1939 II 1115
Pingelmann Ther Gegenw 1938 H 9
Richter Arch f Hyg 12
Pubritius Wien med Wschr 1941 1
Rüther Zbl Gynäkol 62 51 (1938)
Schittenhelm Münch med Wschr 1939 1203
Schlösser Ther Gegenw 1939 187
Temming Kinderärztl Praxis 1935 400
Türk H Münch. med Wschr 1937 II 1259
Unshelm Med Welt 1937 660
Weiser Med Klin 1937 I 674

IX Infektion der Gallenwege

Prontosil wird durch die Leber in ziemlich reichlichem Maße ausgeschieden

Injiziert man (R. Mancke K. Plötner und W Siede) Gallenfistelhunden 6 Tage lang täglich 50—125 mg Prontosil solubile intramuskulär so findet man etwa 15% der injizierten Menge in der Galle wieder das Maximum der Ausscheidung liegt durchweg in den ersten 8 Stunden Mit steigender Dosis steigt auch der in der Galle ausgeschiedene Anteil an und beträgt z B nach Verabreichung von 50 mg nur 7% und bei 100 mg 17% Dieselben Autoren

fanden auch beim Menschen gute Ausscheidung des Prontosil durch die Leber beginnend nach einer Stunde nach weiteren 1—2 Stunden auf der Höhe um dann in weiteren 2 Stunden fast völlig zurückzugehen Nach intramuskulärer Injektion von 0 25 Prontosil solubile z B fanden sie in 1 ccm Duodenalsaft bis 1 5 mg Prontosil Auch bei Ikterus war die Ausscheidung gut und betrug bei 1 resp 10 ccm Prontosil solubile 0 5 resp 5 mg Prontosil in der Galle

Bettmann und Spier (Chikago) studierten bei 11 Kranken, die wegen verschiedener Gallenleiden operiert werden mußten und vor der Operation S A erhielten, das Verhalten der S A Substanzen in der Blasengalle bzw bei Gallenfistelpatienten in der Lebergalle In der Blasengalle fanden sie die S A Konzentration meist hoher als im Blut, teilweise waren aber nur Spuren darin enthalten Ob eine wirkliche Desinfektion der infizierten Galle durch S A Mittel möglich ist, läßt sich noch nicht entscheiden

Da als Erreger der Cholangitis vor allem Strepto, Staphylo, Pneumo und Enterokokken sowie Bakterien der Typhus Koligruppe, in erster Linie das B coli commune in Betracht kommen lag es nahe, zur Behandlung von Cholangitis Cholezystitis dieses Mittel zu verwenden Über gunstige Wirkung hat 1938 bereits K Bohland (Bonn) berichtet und dabei vor allem betont, daß in wenigen Tagen die Kranken entfiebern und in 8—10 Tagen die Anschwellung von Leber und Gallenblase zuruckgehe und die Druckschmerzhaftigkeit verschwinde Eine Leberschädigung, d h positive Urobilinogenreaktion kann Prontosil dadurch vortäuschen, daß es mit dem Neubauerschen Aldehydreagens eine Rotfarbung gibt Bevor man sich zu operativem Eingriff bei Cholezystitis oder Cholangitis entschließt, sollte man eine Prontosilkur versuchen Auch Kazda (Wien) empfiehlt auf Grund von 6 erfolgreich mit Prontosil behandelten entzundlichen Erkrankungen der Gallenwege 3mal taglich peroral 2 Tabletten oder 1 bis 2mal intramuskular 5 ccm zu verabreichen Besonders Fälle von Cholangitis sprachen gut an, aber auch die Cholezystitis und Pericholezystitis bessern sich damit fruher und sicherer als mit der sonst ublichen Behandlung Traut und Logan (Chikago) sahen ebenfalls bei Cholangitis gute Erfolge R Mancke K Plotner W Siede behandelten in der Leipziger medizinischen Klinik eine Reihe von entzundlichen Leber und Gallenwegsentzundungen mit Prontosil, meist in Form eines 6tagigen Stoßes Im Verein mit physikalisch diatetischer Therapie ergab sich haufig ein guter Behandlungserfolg, verschiedene Male kam es sogar zu fast schlagartiger Heilung mit kritischer Entfieberung Auffallend gunstigen Erfolg sahen die Autoren besonders bei Cholangitis mit akuten Erscheinungen, hohem Fieber kolikartigen Schmerzen und mehr oder weniger Gelbsucht, wahrend bei chronischen Infektionen der Gallenwege keine Erfolge zu verzeichnen waren

W. Siede hat neuerdings über 59 Fälle von Cholezystitis und 74 Fälle von Cholangitis berichtet, die in der Leipziger Klinik mit Prontosil und Albucid behandelt wurden. In 63% trat bei Cholezystitis, in 53% bei Cholangitis klinisch Heilung ein, 25 bzw. 35% wurden wesentlich gebessert, je 12% blieben unbeeinflußt; bei letzteren handelte es sich meist um Komplikationen, wie Gallenblasenempyem, Peritonitis, Leberabszeß, Kolisepsis, Choledochusverschlußstein, die zum Teil durch Operation gerettet werden konnten.

W. Schmidt prüfte bei einer Reihe von mit S.A. bzw. Uliron behandelten Gonorrhöepatienten die Leberfunktionen mittels Galaktosebelastungsprobe und gleichzeitiger Verfolgung der Blutzuckerkurve bei ständiger Kontrolle des Urins auf Urobilinogen, Tyrosin und Leucin. Es ergab sich, daß Verabreichung von S.A.-Präparaten bei Gonorrhoikern die gonotoxisch gestörte Leberfunktion fast regelmäßig günstig beeinflußte. Niemals trat eine Ausscheidung von Urobilinogen, Tyrosin oder Leucin auf, so daß die Sulfamidkörper dem Leberparenchym gegenüber als gänzlich indifferent anzusehen sind. Auf die normale Leberfunktion üben die Sulfonamide keinen ungünstigen Einfluß aus. Wenn eine Leberschädigung durch die Infektion bedingt ist, führt oft gerade die S.A.-Behandlung gleichzeitig zum Verschwinden der Infektion und des Leberschadens. Nach Wilde wird die Leberfunktion durch gleichzeitige Vakzine- und Chemotherapie nicht verschlechtert, sondern vielmehr günstig beeinflußt. Auch der Ikterus, der bisweilen mit schweren Pneumonien einhergeht, stellt nach meinen Erfahrungen wie nach den Beobachtungen von Bürger keine Gegenindikation dar. Bei gonotoxisch bedingten Leberschäden besitzen die S.P.-Präparate gleichfalls eine günstige Einwirkung.

Über die Verträglichkeit der S.A.-Präparate bei Leberstörungen *nicht* bakterieller Art ist jedoch noch zu wenig bekannt, so daß bei solchen Störungen eine weitere Belastung der Leber durch S.A.-Verabreichung zunächst nicht ratsam erscheint.

Ich selbst habe seit zwei Jahren in zahlreichen Fällen von akuter oder subakuter Entzündung der Gallenblase und der Gallenwege Prontosil mit oftmals gutem Erfolg verwendet. Ein Beispiel:

Chronisch rezidivierende Cholezystitis durch Prontosil anscheinend günstig beeinflußt.

Emma Ha., 69 Jahre alt, 11. X.—5. XI. 1940, war früher (Juni 1939) schon wegen chronisch rezidivierender Cholezystitis hier behandelt. Jetzt wieder an Gallensteinkolik mit geringerem Ikterus, leichtem Fieber erkrankt und eingeliefert. Neben der üblichen Behandlung: Wärme, Opiumbelladonnazäpfchen werden wegen höherer Temperatur ab 14. X.—23. X. täglich 3mal 2 Tabletten Prontosil verabreicht. Schon am nächsten Tag Abfall der Temperatur, die mit leichten Schwankungen normal bleibt. Auch subjektiv wird Patientin rascher beschwerdefrei als bei der letzten Behandlung im Juni 1939.

In hartnäckigen Fällen sah ich besonders günstige Wirkung von *zunächst Curcumen (als Tabletten und intravenös verabreicht)*, woran sich ein Prontosilstoß teils per os, teils intramuskulär anschloß Eigens hervorgehoben sei, daß bei Prontosilgebrauch nicht gleichzeitig, wie das ja bei Leber und Gallenerkrankungen besonders naheliegt, sulfathaltige Abführmittel verwendet werden sollen

Von chirurgischer Seite (H Fischer [Wien]) wurde Prontosil neben Spasmolytizis zur Vorbehandlung bei Gallenblasenoperationen empfohlen

Literatur

Bettman und Spier Proc Soc exper Biol a Med 41, 463 (1939)
Bohland K. Fortschr Ther 1938 H 7 358
Fischer H Wien klin Wschr 1938 188
Kazda, Fr Wien klin Wschr 1938 1090
Mancke R K. Plötner und W Siede Münch med Wschr 1939 1500
Schmidt W Klin Wschr 1939 II 903
Siede W (Med Gesellschaft, Leipzig, 10 Juni 1941) Ref Klin Wschr 1941 920
Traut E F und C E Logan J Labor a clin Med 24 104 (1939)
Wilde H Dtsch med Wschr 1942 139

X Infektion durch Bact Bang und melitense

In vereinzelten Fallen hat bei Bang Infektionen des Menschen das Prontosil günstig gewirkt Bei dem bekannten launischen Verlauf der Bang Infektion wie des Maltafiebers sind therapeutische Ergebnisse hierbei nur mit großer Vorsicht zu verwerten! Berger u Schnetz Roth, Suchier sowie Ahringsmann berichteten uber gute Erfolge in einzelnen Fallen Auch aus dem Ausland sind zum Teil günstige Erfahrungen mitgeteilt worden Welch und seine Mitarbeiter sahen nach Verabreichung von S A die Serumagglutination, die entweder fehlte oder niedrig war merklich ansteigen Long und Bliss hatten nur zweifelhafte Erfolge Bei 5 Kranken erfolgte zunachst Besserung, aber leider bei 4 derselben nach Aussetzen des Mittels wieder ein Ruckfall zweimal mit positiver Blutkultur Auch Debono äußert sich nicht sehr gunstig uber die Behandlung der Brucella melitensis Infektion durch Prontosil Er hatte in 25 Fallen keinen Erfolg, 16 davon verliefen als gewohnliches undulierendes Fieber, 6 mit leicht intermittierendem Fiebertypus, ahnlich einer Bang Infektion, 4 waren maligne septikamische Falle Domagk beobachtete 1935 die rasche Abheilung einer zunachst unklaren fieberhaften Erkrankung eines Laboratoriumsangehorigen, die sich dann als sichere Bang Infektion herausstellte, nach Einnehmen von Prontosiltabletten trat rasche Genesung ein Neumann sah bei Maltafieber mit Pronto

sil solubile Erfolge, ebenso Petzetakis (Athen) Der 42jährige Kranke mit schwerem Maltafieber erhielt nach etwa 8wochigem Verlauf 10 Tage lang täglich 5,0 Prontosil solubile intramuskulär und gleichzeitig 20 Tage lang 3mal 1 Tablette per os Nach der 10 Injektion blieb er dauernd fieberfrei, schon nach der ersten Injektion erfolgte Besserung des Allgemeinzustandes und Anstieg der Erythrozyten.

In England wurde von mehreren Autoren eine gunstige Wirkung des Prontosil beim undulierenden Fieber berichtet Von Richardson sowie Francis je 2 Fälle, von Lloyd, von Mathews sowie Punch je ein Fall Manson Bahr hatte in 6 Fällen Scholer in 1 Fall Erfolg mit Sulfapyridin, Sheppe (Ohio) in einem Fall mit Prontylin Sapinski (Innsbruck) erzielte rasche Entfieberung und Dauerheilung in einem Fall mit hohen Dosen Prontosil peroral und i m Er hält diese Therapie fur die aussichtsreichste, die — bei genügender Dosis — niemals versagt

Bickel (Genf) sah im allgemeinen ausgezeichnete Erfolge von S A Behandlung Je fruher um so sicherer! Meist wurde um den 6 Tag nach Beginn der Behandlung das Fieber niedrig, allerdings erfolgen häufig Ruckfalle, die sich aber vermeiden lassen, wenn die Behandlung nicht zu früh abgebrochen wird Bickel ist jetzt zur Behandlung mit S P und S Th übergegangen beginnend mit 5 g am 1 Tag in fallender Dosis so daß schließlich während einer Woche 2 g pro die genommen werden

Ich selbst war mit Curschmann u a lange Zeit der Prontosilbehandlung skeptisch gegenübergestanden und habe die intravenose Vakzinebehandlung vorgezogen welche auch di Guglielmo (Neapel) neuerdings auf Grund seiner sehr guten Erfolge in Catania 1932—38 warm empfiehlt Ich sah aber in letzter Zeit doch mehrere Fälle von Bang Infektion bei welchen auch kritische Beurteilung einen Erfolg der Prontosil bzw Eubasinbehandlung zugeben mußte Die Kurve einer mittelschwer verlaufenden Bang Infektion zeigt die prompte Einwirkung kleiner Eubasindosen

Else Do 44jährige Stenotypistin Früher Gelbsucht und Ischias sonst gesund keine Kinder Im Juni 1939 Beginn mit Mattigkeit, seit 14 Tagen starke Nachtschweiße müde abends Fieber tags verhältnismäßig wohl so daß sie noch arbeiten konnte Seit 2 VIII auch tagsuber Fieber sonst keinerlei Beschwerden kein Husten Appetit seit etwa 3 Wochen schlecht. Patientin trinkt täglich 1/2 Liter ungekochte Milch Bei Aufnahme 5 VIII 1939 Temperatur 39° bis 39 8° verhältnismäßig wenig gestörtes Allgemeinbefinden Puls 110 Über der Herzspitze ein systolisches (akzidentelles?) Geräusch Leib weich Milz ist mit einem derben Rand unter dem linken Rippenbogen eben palpabel Auffallend starke Konjunktivitis Nach Anamnese bestand die Erkrankung etwa 6—8 Wochen Agglutination auf Bang 1 800 positiv Blutsenkung 45 mm, Leukozyten 4000 (? Basophile 9 Jugendl 17 Stabk 7 Segmentk 61 Lympho 4 Gr Monozyten) Es handelte sich um eine leicht bis mittelschwer verlaufende

Bang Infektion etwa in der 8 Woche Ab 2 Tag des Krankenhausaufenthaltes erhielt Patientin *3mal 1 Tablette Eubasinum 4 Tage lang insgesamt 6 g* Die Temperatur fiel prompt ab und wurde nur am 12 VIII einmalig durch ein Zahn geschwür auf 38,4° gesteigert Rasche Erholung Die Agglutination auf Bang blieb bis 1 800 positiv Am 29 VIII gebessert entlassen und gesund geblieben.

Auch ein weiterer mittelschwerer Fall von Bang Infektion wurde in der 3 Krankheitswoche nach 9 g Eubasinum rasch fieberfrei und blieb geheilt

Elisabeth Sch , 56jährige Geflügelzuchtberaterin, 23 II—16 III 1940 erkrankte vor 3 Wochen mit Fieber ohne sonstige besondere Beschwerden Bei der Aufnahme bestand Fieber, *morgens 37,6 abends 39,2°* Leukozyten 6800 davon 41% Lymphozyten Senkung 16 mm Leber und Milz nicht vergrößert Lungen und Herz o B Agglutination auf Bac Bang 1 200 positiv Patientin erhielt 3 Tage lang 3mal täglich 2 Tabletten Eubasinum dann mußte wegen Erbrechens ausgesetzt werden Nach 2 Tagen war die Temperatur schon auf abends 38,2° abgesunken und blieb ab 4 März bis zur Entlassung normal bei rascher Besserung des Allgemeinbefindens Lungen röntgenologisch o B Agglutination auf Bac Bang am 5 III bis 1 400 am 16 III bis 1 100+ Bei späterer Kontrolle erwies sich die Heilung als anhaltend

Markoff (Aarau) hebt bei der Besprechung der pulmonalen Formen der Bangschen Krankheit hervor, daß ihm die kombinierte Behandlung mit Causyth und Sulfathiazol (Ciba 3714) günstige Resultate zeitigte, während sowohl Causyth wie S Th allein oft nicht zum Ziele führten

Sapinsky (Innsbruck) gab einem 25jährigen Bangpatienten nach wochenlangem Fieber 3mal 2 Tabletten Prontosil rubrum und 9 Tage lang je 10 ccm Prontosil solubile i m am 11 Tag der Behandlung entfieberte der Kranke und blieb 1½ Jahre ohne Rückfall

Bei einer 33jährigen technischen Assistentin die eine Laboratoriums infektion an Bangscher Krankheit mit schwerem Verlauf aufwies war die Krankheit, wie Durbeck (Wuppertal) beobachtete, durch verschiedene Sulfonamide allein nicht zu beeinflussen kam aber nach einer darauffolgenden 2maligen intravenösen Injektion von 10 ccm Detoxin prompt zur Abheilung

In jedem Fall von undulierendem Fieber ist zum mindesten ein Versuch mit S P Behandlung angezeigt, wenn auch gerade bei diesem Krankheitsbild therapeutische Erfolge nur vorsichtig zu verwerten sind

Literatur

Ahringsmann Münch med Wschr **1937 II** 1778
Bickel G Rev méd Suisse rom **61** 492 (1941)
Berger W und H Schnetz Med Klin *1937 594*
Curschmann H Fortschr Ther **1937** 593
Debono I E Brit med J **4076** 326 (1939)
Dürbeck K. Münch med Wschr **1942 II** 873
Francis Lancet **1938 I** 496
Götze und Müller Dtsch tierärztl Wschr **1936** Nr 15
di Guglielmo Z ärztl Fortbild **1941** 304
Kato und Lane Lancet **1937 II**
Lloyd Brit. med J **1938 I** 145
Manson Bahr ref Lancet **1939 I** 1441

Markoff Helvet. med Acta 7 596 (1940/41)
Neumann C L. Brit. med J 1938 342
Petzetakis Dtsch. med. Wschr 1938 1148
Punch L Lancet 1938 II 429
Ravina Presse méd. 1938 691
Richardson L.A Lancet 1938 I 495
Roth Dtsch med. Wschr 1935 II 1734
Sapinsky H Therapie d Gegenw 83 62 (1942)
Sapinski Ref Münch. med Wschr 1941 II 9??
Scholer Schweiz med Wschr 1939 685
Sheppe J of Chemother 15 38 (1938) (Lit.)
Stern und Blake J amer med Assoc 110 1550 (1938)
Suchier Fortschr Ther 1937 305
Traut E.F und C E Logan J Labor a clin Med. 24 604 (1939)
Weinzierl Arch Schiffs u Tropenhyg 1937 383
Welch und Mitarbeiter J amer med. Assoc 111 ??6 (1938)
Wilson und Meyer Brit. med Journ 1940 47

XI Bakterienruhr

Bei bestimmten Fällen von Bazillenruhr empfahl Domagk die Verabreichung von Prontosil P A und Uliron C Gorlitzer sah bei frischen Ruhrfallen schon wenige Tage nach Beginn der Prontosil Behandlung Entfieberung, Normalisierung der Stühle, Verschwinden der Dysenteriebazillen aus dem Stuhl und Beschwerdefreiheit Er gab 3mal taglich 1 Tablette Prontosil fur 3 Tage vom 4—7 Tag 2mal 1 Tablette täglich Auch P A fand er wirksam

Forster hat 1939 uber gute Erfolge und schnelle Besserung nach Einspritzung von Eubasin bei ruhrartigen, hochfieberhaften Darm katarrhen mit blutigen Stuhlen mitgeteilt und Nickusch der in einem Seuchenlazarett des Generalgouvernements im Herbst 1940 zahl reiche Ruhrfalle mit einer im ganzen auffallend niedrigen Sterblich keit beobachtete behandelte 35 Kranke mit schwerer Ruhr peroral mit Eubasinum Die Wirkung war uberraschend selbst bei Schwerst kranken Verschwinden der Blutstühle Abfall des Fiebers Aufhören von Schmerzen Besserung des Allgemeinbefindens und Abkürzung der Behandlungsdauer um 14 Tage, dabei kein Todesfall keine Neben wirkungen

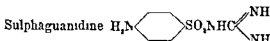
Stickl und Gärtner (Tubingen) sahen bei Gonorrhoe Patienten, die therapeutisch verschiedene S.A Präparate erhielten unter Ein wirkung derselben die Zahl der gramnegativen Darmbakterien wesent lich vermindert ganz besonders bei oraler Zufuhr von Eubasinum Globucid und Pyrimal Nach den experimentellen Untersuchungen der beiden Forscher ist es wahrscheinlich daß nicht bloß die Ruhrerreger und zwar sämtliche Typen gleichmäßig durch S A im Wachstum ge hemmt werden, sondern auch die Ruhrtoxine selbst beeinflußt werden,

was sich klinisch als rasche Entfieberung, Besserung des Allgemeinbefindens bei schwerer Infektion, Verminderung der Komplikationen ausdrückt Die beigegebenen Kurven zeigen diese günstige Wirkung bei Fällen von Shiga Kruse Ruhr sowohl bei einem 5jährigen Knaben wie bei einer 29jährigen Frau Inzwischen sind sowohl in der Heimat als auch von allen Fronten günstige Erfolge der Stoßbehandlung der bakteriellen Ruhr, sei es mit S P, sei es mit S Th, berichtet worden. Gerade die Behandlung der Durchfallkrankheiten bei der Truppe zeigt nach verschiedenen Autoren (Bade), daß die Stoßbehandlung aller infektiosen Darmerkrankungen mit S A in der Praxis außerordentliches leistet Wie bei der Pneumonie alle Typen des Pneumokokkus gleichmäßig erfaßt werden, so auch bei der Bazillenruhr, der Shiga Kruse Erreger reagiert ebenso wie der Flexner oder wie E Ruhr gleichmäßig gut (Saile, Panaitescu und Bruckner, Bukarest, G und Th Jenrich) Bürger (Leipzig) sah bei etwa 60 Fällen von Globucid 8—10 g pro Tag, weitergegeben bis 6 Tage nach Aufhören der Darmerscheinungen, schlagartige Einwirkung Holler u Thümmel konnten in einem Reservekriegslazarett im Generalgouvernement 700 Ruhrkranke vergleichsweise mit Serum, Bakteriophagen, Eubasin und Diat allein behandeln Bei Gruppenerkrankungen mit ruhrartigen Darmprozessen waren die Erfolge mit Eubasin so uberzeugend daß das Mittel als Methode der Wahl empfohlen wird, Komplikationen und Nachkrankheiten sind danach auffallend selten zu beobachten Das S P zeigte entgiftende und bakterizide Wirkung, unter 300 Ruhrkranken konnten nach Anwendung desselben niemals Bazillen im Stuhl nachgewiesen werden Der Nachweis von Ruhrerregern, an und fur sich schon schwierig und unzuverlassig, wird nach Verabreichung von S A unmöglich Gleichzeitig hört aber auch der Ruhrkranke auf, ansteckend zu sein Am besten reagieren jene Enteritiden auf S A, die nicht schon mehrere Tage mit Adstringentien behandelt worden waren (Winkelmann) Die Behandlung eines Ruhrkranken gestaltet sich nach Jacobi und Dorschel wie folgt sofortige Darmentleerung mit Rizinusöl Wärme, Diät (in den ersten 24 Stunden nur Tee), reichliche Zufuhr von Salz und Flüssigkeit, sofort Sulfonamidstoß z B 6 g S P oder S Th oder Globucid am ersten Tag, dann in fallenden Dosen, bis der Kranke insgesamt 20—30 g S A zugeführt erhalten hat Bei verschleppten schweren Fällen außerdem mehrfach Bluttransfusionen

Jones u Abse behandelten 21 Falle von Flexnerruhr mit gutem Erfolg Retzlaff sah nach Einleitung der S A Behandlung die Sterblichkeit von 20% auf 0% sinken Eichhoff und Stürmer sahen als Folgen der S A Behandlung eine wesentliche Verkurzung der Behandlungsdauer bei Flexner Ruhr Die blutigen Stühle und Spasmen verschwanden meist schon am 2 oder 3 Tag der S A Behandlung

Die Häufigkeit der Entleerung ließ nach, die Konsistenz der Stühle nahm zu, gleichzeitig sank die Temperatur und besserte sich der mit unter durch Toxine geschädigte Kreislauf Verabreicht wurden am 1 Tag 4mal 2 Tabletten Sulfapyridin, am 2 Tag 3mal 2 Tabletten, am 3 Tag 3mal 2 Tabletten à 0,5 g Swyer beschreibt die Wirkung von S P bei 92 Patienten mit Sonne Ruhr Panaitescu und Bruckner verabreichten S Th (Eleudron) in 30 Fällen von Shiga Ruhr und 96 Fällen von ruhrartigen Kolitiden Die täglich verabreichte Dosis betrug 4 g die mittlere Gesamtdosis für einen Kranken 11,1 g Am Abend der Einlieferung wurde zunächst ein Abführmittel (20 g Natr sulfat) gegeben und am nächsten Morgen mit der Eleudronbehandlung begonnen. Die Tagesdosis von 4 g wurde auf 4 Einzeldosen verteilt In 24—48 Stunden nach der Eleudron Darreichung traten rasche Senkung des Fiebers Beseitigung der Tenesmen und Normalisierung der Stühle hinsichtlich Anzahl und Aussehen ein 96% der behandelten Patienten konnten nach 84 Stunden als geheilt angesehen werden Die beschriebene Behandlung wird als wesentlich wirksamer als alle anderen Behandlungsmethoden einschließlich der Serotherapie hingestellt G Jenrich und Th Jenrich haben bei einer bakteriologisch bösartig verlaufenden Epidemie von Flexner Ruhr S Th (Cibazol) mit gutem Erfolg verwendet Über Erfolge mit S Th bei Bakterienruhr haben ferner Marshall und Bratton Anderson Valdés und Gallardo Fonseca e Castro u a berichtet

Bulmer und Priest fanden bei 492 Ruhrpatienten im mittleren Osten



noch etwas wirksamer als S P Schonbrunner erreichte bei einem Vergleich zwischen Serum Phagen und S P Therapie mit der Sulfonamidtherapie den besten Erfolg

Auch die Ruhr im Säuglings und Kindesalter spricht auf Sulfonamide gut an (Brieger) Bei Brechdurchfall der Säuglinge empfiehlt Henderson Sulfaguanidin als wirksamstes Mittel, erste Dosis 0 75 g dann alle 4 Stunden 0,4 g bis zu deutlicher Besserung 1—2 Wochen lang Gleichzeitig ausgiebige Flüssigkeitszufuhr gegen die Exsiccose Das Sulfaguanidin hat eine lange Verweildauer im Darm, weil es nur langsam resorbiert wird Über die Wirkung von Sulfaguanidin bei Ruhr berichteten ferner Fairley und Boyd sowie Brewer Stroe Irofti Bruckner und Mihai verwendeten bei Kindern S Th (Eleudron) zur Behandlung der verschiedenen gastrointestinalen Erkrankungen, bei dysenterieformer Enterocolitis und Dysenterie und zwar verabreichten sie 0 1 g pro kg Körpergewicht bei

Kindern unter 1 Jahr bis zur Heilung der Krankheit, während bei Kindern über 10 Jahren die Dosis 4—5 g täglich betrug Mit dieser Behandlung erzielten sie bei insgesamt 156 Patienten einen überzeugenden Erfolg

Im ganzen gesehen ist es außer Frage stehend, daß in der Sulfonamidbehandlung der bakteriellen Ruhr ein großer Fortschritt zu sehen ist Vergleichende Prüfungen zwischen dieser und der Serumtherapie fielen sehr zu Gunsten der S A Therapie aus Von den bisher zur Verfügung stehenden Sulfonamiden haben sich in etwa gleicher Weise S P (Eubasin), S Th (Cibazol, Eleudron) und Globucid bewahrt

Literatur

Anderson Journ Pediatr (Am) 18 732 (1941)
Anderson Cruickshank Brit. med Journ 497 II (1941)
Bade Münch med Wschr **1943** 231
Brewer Brit med Journ **1943** 36
Brieger Kinderärztl Praxis **1943** 113
Bulmer und Priest Lancet **1943** Nr 6255 69
Bürger Leipz med Ges 1 12 194?, ref Med Welt **1943** 301
Fairley und Boyd Lancet **242** 20 (1942)
Fonseca e Castro Port. med **26** 384 (1942)
Forster Münch med Wschr **1939** Nr 45
Gorlitzer Schweiz med Wschr **1940** 281
Henderson Brit. med Journ **1943** 4291
Holler und Thümmel Zschr f klin Med **141** 590 (194?)
Jacobi Dörschel Münch med Wschr **1943** II 440
Jenrich G und Th Jenrich Med Welt **1942** 1203
Jones und Absé Journ men Sci. 85 1259 (1939)
Kirsch Nieckau Med Welt **1943** 163
Marshall Bratton Bull Johns Hopk Hosp **68** 94 (1941)
Niekusch D D Mil Arzt **1941** 361
Panaitescu und Bruckner Therapie der Gegenwart **1943** 129
Retzlaff Berl Med Ges Jan **1943**
Saile D D Mil Arzt **1943** 104
Schönbrunner Wien klin Wschr **1943** 692
Stickl und Gärtner Dtsch med. Wschr **1942** II 509
Stroe Irofti Bruckner, Mihai Roman med (Rum) **1942** Nr 19, 245 und Münch med Wschr **1943** 476
Swyer Lancet **1943** Nr 6?55 71
Valdés Gallardo Dia Médico **13** 117 (1941)
Winkelmann D D Mil Arzt **1943** 319

XII Infektion durch Typhus- und Paratyphusbazillen

Long und Bliss sahen trotz intensiver Dosen von SA keine Wirkung auf den Unterleibstyphus Schmidt sowie Kulsza glauben bei Typhus und Paratyphus B Erkrankungen eine günstige Prontosilwirkung festgestellt zu haben Nach Kiewe kann der sonst wochenlange Verlauf des Typhus abdominalis durch Prontosil auf 8—10

Tage abgekürzt werden, in einem besonders schweren, von den Angehörigen bereits aufgegebenen Fall konnte er durch Prontosil intramuskulär noch Heilung erzielen Harries, Swyer und Thompson (London) erzielten mit Prontosil und M and B 693 in der Mehrzahl der Fälle gewisse Besserungen und ein Verschwinden der Bakterien aus der Blutbahn, günstig wurden auch die Rezidive beeinflußt Barrer erreichte in einem Fall von postttyphöser Pyelitis und Typhusbazillurie, in welchem andere Therapie versagt hatte nach 5tägiger S.A Behandlung das Negativwerden der Urinkultur Nach Aussetzen des Mittels kam es zu einem Rückfall, doch führte weitere Fortsetzung der S A Kur nach 4 Tagen erneut zu Sterilität des Harns und nach weiteren 14 Tagen zu einem Dauererfolg

Experimentelle Typhusinfektion bei Mäusen war durch Prontosil solubile gut zu beeinflussen (Kolmer) aber die klinischen Erfolge sind bisher gering obwohl Einfluß auf Bakteriämie und Fieber wohl vorhanden ist Kolmer stellte aus der amerikanischen Literatur 13 Fälle zusammen, die mit Prontosil solubile P.A re p S P behandelt wurden, 12 derselben verliefen günstig

Bei einem schweren Typhus einer 59jährigen Frau die am 7 Krankheitstag bekommen bei uns eingeliefert wurde und vom 9 Krankheitstag an Eubasinum erhalten hatte sah ich zwar eine Einwirkung auf die Temperatur so daß dieselbe kaum mehr über 38 anstieg dagegen keinen Einfluß auf den toxischen Verlauf und die meningitischen Peizerscheinungen Am 14 Tag trat der Tod ein Die Sektion ergab Typhusgeschwüre im unteren Ileum Coecum und Kolon frischen Infarkt in der linken Niere Blutungen in den weichen Hirnhäuten

Einige weitere Fälle illustrieren den wechselnden Erfolg von S P bei Typhus

Alfred Li 11jähriger Schüler 7 X—?0 XI 1940 Typhus abdominalis mittelschwer Am 15 Krankheitstag aufgenommen erhält ab 18—2? Krankheitstag insgesamt 14 g *Eubasinum ohne irgendwelchen Einfluß auf Temperatur* Kreislauf oder Allgemeinbefinden Langsame Erholung unter der üblichen symptomatischen Therapie.

Charlotte Pr 26jährige Ehefrau. 18 IX—14 X. 1940 hatte am 6 IX 1940 ihre erste Entbindung ohne Komplikation und erkrankte am 15 IX. plötzlich mit Fieber und Kopfschmerzen, später Erbrechen so daß sie als „Fieber nach Entbindung" zunächst auf die gynäkologische Abteilung eingewiesen wurde Gynäkologischer Befund o B., hohe Kontinua mit relativer Bradykardie Leukozyten 5600 mit erheblicher Linksverschiebung Agglutination auf Typhus bis 1 400 positiv Da Patientin früher keine typhusähnliche Erkrankung und keine Typhusschutzimpfung durchgemacht hatte wird sie mit der Diagnose Typhus am 5 Krankheitstag auf die innere Abteilung verlegt. Sie erhält jetzt Eubasinum teils per os teils als intravenöse Injektion worauf die Temperatur sofort und dauernd abfällt. Auch das Allgemeinbefinden ist sehr rasch gebessert In Stuhl und Urin keine Typhusbazillen zu finden

Es handelte sich wohl um einen etwas atypisch und leicht verlaufenden *Typhus abdominalis* mit *bemerkenswerter Entfieberung nach Eubasinum*

Else As 33jährige Ehefrau 21 IX—15 X 1940 erkrankte am 1 IX. mit Kopfschmerzen Erbrechen und Durchfällen seither dauernd mit Fieber zu Bett. Bei der Aufnahme am 21 Krankheitstag nur 37 6, in den nächsten Tagen Fieber bis 38 6° Widal bis 1 800 für B Typh positiv Starke vegetative Stigmatisierung Ab 27 Tag 3mal 1,0 Eubasin per os später intramuskulär, in gesamt 15 g Schon am 2 Tag der Eubasinverabreichung ist die Temperatur zur Norm abgefallen Weiterhin glatte Heilung auch der gleichzeitig vorhandenen Anämie — *Leichter Typhus sofort nach Eubasin entfiebert*

In einem Fall von Paratyphus A Infektion war das am 5 Krankheitstag verabreichte Eubasinum von verblüffender Einwirkung auf Fieber und Krankheitsverlauf

Karl Gu 23jähriger Maurer hatte als Kind Masern und Mandelentzündung vor 3 Wochen eine Woche lang steifen Hals Vor 3 Tagen, 5 Sept. 1939 plötzlich erkrankt mit Kopfschmerzen am 4 nachts Fieber und Schüttelfrost, seitdem zu Bett zeitweise Bauchschmerzen schlechter Schlaf, kein Auswurf, kein Husten hat in der letzten Woche 10 Pfund abgenommen Seit 3 Tagen kein Stuhlgang mehr schlechter Appetit Patient war nie im Ausland kann sich auch an keinerlei Beziehungen zu Ausländern erinnern

Aufnahmebefund am 7 IX 1939 (3 Krankheitstag) Guter Ernährungszustand kein Ausschlag keine Zyanose Der ganze Kopf ist bei Bewegungen und bei Beklopfung sehr schmerzhaft. Zunge weißlich belegt etwas trocken Lunge und Herz ohne besonderen Befund Leber und Milz nicht tastbar vergrößert aber etwas druckempfindlich Keine Roseolen über dem Bauch. Extremitäten frei beweglich Achilles und Patellarsehnenreflexe schwer auszulösen

Wegen des zweifellos bestehenden Meningismus wurde vorübergehend an Meningitis gedacht. Das Sensorium ist aber klar nur ist Patient etwas apathisch Temperatur 40° Puls 90 Blutsenkung 14 mm Leukozyten 4600 (17 Stabk 44 Segmentk 38 Lymphozyten) Blutkultur vom 5 Krankheitstag ergibt Paratyphus Bazillus A in Reinkultur Agglutination auf Typhus und Paratyphus zunächst negativ am 20 Krankheitstag aber fur Paratyphus A 1 100 positiv und zwar sowohl fur Sammlungs wie für eigenen Stamm gegen Typhus 1 50 Paratyphus B 1 50 Bang negativ Diazoreaktion anfangs negativ, später schwach positiv einzelne Roseolen Ab 5 Krankheitstag wird Eubasinum gegeben, 3 Tage lang 4 bzw 6 bzw 6mal 0 5 g insgesamt 8 g Ab 10 Krankheitstag ist Patient völlig fieberfrei und macht eine sehr rasche Rekonvaleszenz durch wird am 5 X geheilt entlassen In Stuhl und Urin wurden keine Paratyphus A Bazillen nachgewiesen

Ein endgultiges Urteil uber die Beeinflussung von Typhus und Paratyphus durch Sulfonamide laßt sich z T noch nicht fallen, Kirsch und Nieckau (Johannisburg/Ostpr) hatten besonders mit Pyrimal (5mal 2 Tabletten täglich mehrere Wochen lang) gute Erfolge Besonders eindrucksvoll waren von 17 so behandelten Fällen 2 Typhuskranke, bei denen es sich um denselben Bazillenstamm handeln mußte, da sie beide sich gegenseitig infiziert hatten Die eine Patientin konnte infolge außerer Umstande nicht mit S A behandelt werden und kam trotz aller symptomatischen Therapie nach 10 Tagen ad exitum Der andere Fall verlief klinisch zunächst genau so schwer, nach intensiver S A Therapie gingen aber die akuten Erscheinungen langsam aber sicher zuruck, Patient wurde geheilt

Durchschnittlich konnte mit Hilfe der S.A schon nach 2 Wochen vollkommene Entfieberung erreicht werden Auffallend war, daß schon nach wenigen Tagen S A Therapie sich die Patienten trotz noch vorhandenen Fiebers subjektiv erheblich wohler fuhlten

Literatur

Barrer M Lancet 1937 II 964
Harries R Swyer und N Thompson Lancet 1939 I 1371
Kiewe Clin excerpts 1936 II 8/9
Kirsch R. und II Nieckau Med Welt 1943 163
Kulsza Medycyna 1937 Nr 16, 570
Schmidt Münch med Wschr 1936 II 2192

XIII Ulcus molle und Lymphogranuloma inguinale

Eine Reihe von Mitteilungen berichtet über gute Wirkung von S A Prontosil oder Uliron beim **Ulcus molle** So hat A v Polony 6 schwere Falle mit entzundlicher Phimose und hohem Fieber mit Prontosil (3mal taglich 1 Tablette) und äußerlich nur mit Bädern und Umschlagen von Kaliumpermanganat behandelt der Erfolg war verblüffend die Temperaturen sanken nach 24—36 Stunden zur Norm, die Entzundung ging zurück Nach 3—4 Tagen konnte man die Vorhaut zuruckziehen, worauf die Geschwure mit gut granulierenden Randern hervorkamen und mit den gewohnlichen Mitteln zur Ausheilung gebracht werden konnten

Järnecke (Hamburg) behandelte 15 Fälle mit Uliron anfänglich mit großen Dosen spater in Form von 2 Ulironstoßen (3 Tage lang 6mal 0 5 nach 5 Tagen Pause wiederholt) Prontosil album und Prontosil rubrum zeigten ebenfalls Wirkung auf Ulcus molle aber lange nicht so gunstige wie das Uliron unter dessen Einfluß auch schwere Falle von großer Ausdehnung und schankrosem Bubo glatt und kosmetisch gunstig ausheilten Die Ulirontherapie des Ulcus molle ist nach Järnecke einfacher kurzer und besser als jede sonstige Therapie, sie ist auch zur Diagnosis ex juvantibus verwertbar Ist das Geschwur ein Ulcus durum, so wird es durch S A Derivate nicht beeinflußt während ein Ulcus molle innerhalb weniger Tage abheilt und ein Ulcus mixtum zwar beeinflußt aber nicht vollig geheilt wird Auch sonst schwer zu erfassende und schwer au heilbare Streptobazillentrager insbesondere Puellen lassen sich durch Uliron ausheilen Nach neueren Erfahrungen steht ihm das Neo Uliron in seiner Wirksamkeit gegenuber Ulcus molle nicht nach

Bruns hat an der Ritterschen Klinik unseres Krankenhauses 4 Fälle von Ulcus molle rasch mit Eubasinum geheilt Auch englische und amerikanische Arbeiten berichten Gunstiges

Wilms (Krankenhaus Barmbeck Hamburg) hatte mit Albucid (täglich 9 Tabletten 7 Tage lang) beim Ulcus molle „100% Erfolg" v Pastinszky (Debrezin) behandelte 93 Kranke mit weichem Schanker teils peroral, teils lokal mit Sulfanilamid (Dermoseptazine), durchschnittlich 60 g per os Die *lokale Behandlung* des weichen Schankers mit Sulfanilamidpuder erwies sich als weit überlegene Behandlungsmethode Die perorale Verabreichung wirkte am günstigsten bei Fällen von Mischinfektion mit sekundären Eitererregern

Lang empfiehlt zur Behandlung des Ulcus molle und seiner Komplikationen 7 Tage lang 3mal täglich 3 Tabletten Albucid, meist genügt ein solcher Stoß Die Jodoformbehandlung kann ganz wegfallen Rezidive treten nur bei unvollständig durchgeführter Behandlung auf In 9 Fällen erreichte er völlige Heilung, ob sich auch bei sog *Streptobazillenträgern mit Albucid eine Keimfreimachung erreichen läßt*, muß dahingestellt bleiben

Canizares und Cohen (USA) behandelten in den letzten drei Jahren 182 Fälle von Ulcus molle, darunter 114 mit S P (3 Tage je 5, die folgenden 3 Tage je 3 g, insgesamt 24 g) und fanden, daß das unkomplizierte Ulcus molle unter ausschließlich peroraler Behandlung in 7—10 Tagen, *das mit Bubonen komplizierte in maximal 17 Tagen* abheilt Meist genügte ein Stoß zur Heilung

Hofbauer hat aus der Klinik Fuhs (Wien) soeben über 47 Fälle von Ulcus molle berichtet, bei welchen die klinische Diagnose stets mikroskopisch, meist auch durch Intrakutanprobe mit Ulcatren gesichert war (43 Männer und 4 Frauen, Durchschnittsalter bei 27 Jahren) Neben Lymphknotenschwellungen bestand 10mal eine Phimose, die den Nachweis der Streptobazillen zunächst erschwerte 31 Kranke *wurden mit Albucid per os behandelt* (3mal täglich 3 Tabletten 7 Tage lang) Gleichzeitig wurde lokal teils Albucidsalbe, *teils Albucidpulver angewandt, wodurch der Heilungsverlauf* noch beschleunigt wurde In 3 einfachen Fällen wurde nur Albucidpulver lokal angewendet Auch hier waren die Erscheinungen nach 8 Tagen restlos verschwunden Ebenso bei 2 weiteren Fällen, die je 2mal 10 ccm der 30%igen Albucidlösung i v erhalten hatten Bei 10 weiteren nicht komplizierten Fällen wurde teils S P, teils S Th, teils Pyrimal verwendet Bei S Th erfolgte erst nach einem zweiten Stoß endgültige Heilung Die durchschnittliche Heilungsdauer der nicht komplizierten Fälle betrug 7 Tage die der komplizierten (Phimose, Lymphknotenschwellung) 15—24 Tage Chirurgische Eingriffe wurden meist überflüssig, bei fluktuierenden Bubonen genügte Absaugung und Nachspülung mit Sulfonamidlösung Als Vorteil der S A Behandlung des Ulcus molle wird auch hervorgehoben daß der Nachweis *von Spirocheta pallida* durch S A Medikation nicht gestört wird

A Zabiri Vida konnte sowohl nach oraler wie nach lokaler Verabreichung von Sulfathiazol gute Erfolge bei Ulcus molle erzielen Am besten waren sie bei kombinierter lokaler und oraler Behandlung Klucik beschreibt eine Ulcus molle Epidemie, deren rasches Erlöschen er der äußeren und inneren Anwendung von Sulfathiazol zuschreibt

In hartnäckigen Fällen wäre daran zu denken, die Chemotherapie zu kombinieren mit einer Vakzinationsbehandlung, z B dem Ulcatren der Behring Werke, einer Aufschwemmung von Streptobazillen in einer 3%igen Natrenlösung

Literatur

Bruns Med. Welt 1939 883
Canizares und Cohen Arch of Dermat. 42 649 (1940)
Hofbauer Wien Klin Wschr 1943 632
Järnecke Med Welt 1938 1872
Klucik Wien med Wschr 1943 S 643
Lang Dermat Wschr 111 763 (1940)
Mercks Jahresbericht für 1938 S 113
v Pastinszky Münch med Wschr 1940 404
Polony A v Wien med. Wschr 1938 Nr 32/33
Zabiri Vidà Medizina Espan IX 1943 576.

Das **Lymphogranuloma inguinale** ist die erste durch ein Virus ausgelöste Erkrankung die sich einer Chemotherapie mit S A als zugänglich erwiesen hat Die günstigen Erfolge welche McCallum und Findlay, Levaditi sowie Schloßberger und Bar im Tierversuch hatten, sind in der letzten Arbeit von Bär in einer Tabelle zusammengestellt Ihnen entsprechen günstige klinische Resultate uber welche Gjurić sowie Kubitzki zuerst berichteten Auch diese klinischen Resultate sind in der Arbeit von Bär tabellarisch zusammengestellt Erfolge lassen sich mit Prontosil den Ulironen sowie mit Sulfapyridin erzielen Löhe (Berlin) hat schon 1938 über vorzügliche Ergebnisse bei 5 Kranken berichtet In allen Fällen konnte Prontosil rasche Abheilung der Fruhsymptome erreichen, auch bei chronischem inguinalem Lymphogranulom bewahrte sich die Prontosilbehandlung sehr gut, in 7 Fällen selbst bei jahrelangen Beschwerden der genito rekto analen Form wurde Besserung, ja Abheilung erreicht Inzwischen hat Löhe in der Berliner Medizinischen Gesellschaft Januar 1940 seine günstigen Erfahrungen an insgesamt 50 Patienten bestatigt

Fulde und Herzberg berichten über Ausheilung einer *Arthritis purulenta* lymphogranulomatosa inguinalis acuta, bei welcher es im Anschluß an Vereiterung tiefer iliakaler Drusen zu einer eitrigen Huftgelenksentzundung kam welcher Vorgang sich zweimal wiederholte Löhe konnte diesen Kranken durch Prontosil heilen nachdem das

längere Zeit gegebene Introcid, Solganal, Autovakzine und andere Mittel keinen wesentlichen Erfolg brachten Da dieses ernste Leiden spontan nicht ausheilt, wäre ein operativer Eingriff, zum mindesten eine Punktion unvermeidbar gewesen

Chirurgische Intervention ist nach Gjurić nicht mehr notwendig, bei veralteten Fällen müssen höhere Dosen und dazwischen 5—6 Injektionen Fuadin verabreicht werden In einem Falle von Kubitzki (monatelang fieberndes L i) ging die Temperatur nach einmaliger Einspritzung von 5 ccm Prontosil intramuskulär dauernd zurück Tartaru und Pop (Cluj) gaben 10 Kranken mit L i und positiver Frei Reaktion 4 Tage lang täglich 3 g Uliron Nach 4 Tagen erfolgte ein gleicher Stoß, eventuell noch ein dritter Meist wurde in 10—20 Tagen schon Heilung erzielt Auch mit der kombinierten Fuadin (3—10 Injektionen) und Prontosil (10—20 g) Behandlung wurden gute Resultate erzielt

Menk und Mohr (Hamburg) berichteten kürzlich über eine chemotherapeutische Kurzbehandlung des Lymphogranuloma inguinale 4 mit Fuadin und Pyrifer behandelte Fälle sowie 3 mit Prontosil und Pyrifer zeigten langsame Besserung, dagegen erfolgte bei 8 Fällen unter Uliron und Pyrifer sehr gute und rasche Heilung, besonders in relativ frischen Fällen, so daß diese Methode als besonders aussichtsreich und rasch wirkend empfohlen wird

Literatur

Bär F Z Immunforsch 97 344 (1940)
Fulde und Herzberg Dtsch Z Chir 251 479
Gjurić Münch med Wschr 1938 335
Kubitzki Dtsch. Militärarzt 1938 116
Löhe Ther Gegenw 1938 Nr 12 Med Klin 1940 Nr 5 159
Menk und Mohr Arch Schiffs u Tropenhyg 44 448, (1940)
Schloßberger und Bär Zbl Bakter Orig 144 Beih 1/5 228 (1939)
Tartaru C und L Pop Cluj med (rum) 1939 Nr 2

XIV Die Sulfonamide in der Dermatologie

Bei Pyodermien prüften Burckhardt und Fuhs verschiedene Sulfonamidsalben, am relativ besten bewährte sich die Salbe mit P A Vielfach sind auch Glycerinanreibungen von P A, M P Puder und anderen Sulfonamiden erfolgreich bei Pyodermien verwendet worden Auch Schüttelmixturen mit den Zusätzen dieser Sulfonamide erwiesen sich als wirksam und Verbandstoff sparend Schuchard verwendete Marfanil Prontalbin Puder bei Ulcus cruris und ulcerösen Pyodermien, ferner bei geschwürig zerfallenen Hautcarcinomen und konnte dadurch die Sekretion meist schnell beseitigen Für kleinere pustulöse Pyodermien und Follikulitiden bewährte sich die Lösung von Pron

tosil rubrum in Alkohol Aceton Bei Schweißdrüsenabszessen verwendete Milbradt S Th mit Erfolg 3mal 2 Tabletten 7 Tage lang Furunkel behandelte Bosse vielfach allein mit einer Acetonlösung des Prontosil mit gutem Erfolg (Prontosil 2,0, 90% Alkohol 60 0, Aceton 37,0, Glycerin 1,0) Bei spontan eröffneten oder incidierten Furunkeln verwendete Bosse mit Erfolg eine Milchzuckerverreibung mit 20% Prontosil rubrum oder Prontosil rubrum 20 0, Marfanil 5,0, Sacchar lact ad 100 Auch Marfanil, Prontosil rubrum, Eleudron zu gleichen Teilen oder Marfanil, Prontalbin Eleudron zu gleichen Teilen bewährten sich als Puder oder als Anreibungen mit Glyzerin zu etwa gleichen Teilen zur Behandlung von Furunkeln und Pyodermien, ferner Schuttelmixturen W Schultze verwendete die angegebenen Pudermischungen mit hervorragenden Erfolgen

1 als reine Substanzen aufgepudert bei sekundar infizierten Ulcera, Ekthyma usw

2 Puder + feuchte Verbande bzw Umschläge mit Borwasser, Kamillen Leitungswasser bes bei akuten Prozessen,

3 in Form von Schuttelmixturen mit etwa 1—5% M P Puder in Zinc oxydat Talcum, Glycerin resp Glycerogen und aqua dest zu gleichen Teilen bei weniger akut entzündlichen Prozessen oder

4 Puder 1—5% zu Zinköl zugesetzt, besonders bei Verbrennungen

Bei schwerer Impetigo eines 14jährigen Jungen brauchte Zederbauer (Wien) über 20 g, bei einem 8jährigen 8 g Uliron zur Heilung Nach den Erfahrungen von Lohe bedeutet die S A Behandlung bei Impetigo contagiosa eine bedeutende Ersparnis an teuren Salben und eine erheblich großere Bequemlichkeit fur Arzt und Patienten Bruder verabreichte bei hartnackigen Pyodermien und Achselschweißdrüsenabszessen mit Erfolg orale Gaben von Neo Uliron Albucid oder S Th

In der Dermatologie besonders gut bewahrte Sulfonamidpudermischungen lassen sich aus dem handelsublichen M P Puder (1 9) resp dem M P Puder 2209 bestehend aus

Marfanil	10 Teile
Marfanil B	15 Teile
Prontalbin	75 Teile

herstellen Dieser Marfanil B Zusatz oder gegebenenfalls ein noch höherer verstarken die Anaerobierwirkung Durch Zusatz von S Th oder Globucid zu diesen Pudern läßt sich ferner auch die gegen Staphylokokken gerichtete Wirkung noch erhohen Man kann z B 5—30% Eleudron pulv subt zufügen Im großen gesehen haben sich diese Sulfonamidpudermischungen in der Praxis etwa alle gleichmaßig gut bewahrt Spitzenwirkungen gegenuber Anaerobiern erhält

man durch erhöhte Marfanil Zusätze, gegenüber Staphylokokken durch S Th, Prontosil rubrum, das als Pulver ebenfalls wie Eleudron pulv subt in den Apotheken erhältlich ist, kann man zusetzen, um eine noch verbesserte Streptokokkendauerwirkung und besonders gute Streufähigkeit zu erhalten und das Backen das sonst bei S A Pudern gelegentlich beobachtet wird — namentlich, wenn die Puder zu dick aufgestreut werden — zu vermeiden Ferner wird nach Anwendung von Pudern mit Prontosil rubrum Zusatz ein besonders gutes Epithelisierungsvermögen hervorgehoben, z B nach Verbrennungen Experimentell und klinisch besonders gut bewährte und gut verträgliche S A Pudermischungen sind beispielsweise Marfanil, Eleudron Prontosil rubrum zu gleichen Teilen oder Marfanil, Marfanil B, Eleudron, Prontosil rubrum zu gleichen Teilen Da jedoch die Rotfärbung der Verbände und eventuell der Wäsche bei Verwendung dieser Pudermischungen bisweilen als nachteilig empfunden wird, wurden mit fast gleich gutem Erfolg auch die Mischungen

Marfanil
Eleudron } zu gleichen Teilen
Prontalbin

resp Marfanil
Marfanil B } zu gleichen Teilen
Eleudron
Prontalbin

verwendet Diese Pudermischungen zeigen eine so große therapeutische Streubreite daß sie bei fast allen in Frage kommenden Hautinfektionen mit Erfolg angewendet werden können

Wie erfolgreich sich die S.A Behandlung gestaltet, läßt, geht besonders eindrucksvoll aus den von W Schultze gemachten Ausführungen hervor daß die mit den angegebenen M P Pudern durchgeführten Behandlungen der früher üblichen Salbenbehandlung nicht nur gleichwertig, sondern wesentlich überlegen ist Auf seiner klinischen Kinderabteilung konnte nach Einführung der neuen Behandlungsmethoden bei gleicher Bettenzahl im gleichen Zeitraum die 6fache Anzahl von Kindern im Vergleich zu früher behandelt werden obwohl die behandelten Dermatosen kriegsbedingt im allgemeinen sogar schwerer waren 30% aller Dermatosen betrafen sekundär infizierte Dermatitiden und Ekzeme, bei etwa 40% lagen ausgedehnte Pyodermien häufig im Anschluß an Skabies vor, die im Durchschnitt nach 5—6 Tagen frei von Sekundärinfektionen waren Die Pudergemische ließen sich auch direkt mit Mitigal zusammen verabreichen Die überzeugendste Wirkung wurde bei Pyodermien festgestellt bei Impetigo contagiosa, Impetigo circinata Impetigo follicularis, Follikulitis und Ekthymaformen Schäden durch Resorption wurden nicht

beobachtet, selbst nicht bei ausgedehntester Anwendung, z B bei Pemphigus Bei einem 76jährigen Pemphiguskranken wurden die Puder zunächst rein dann in 1—2% als Schüttelmixtur und zuletzt als Zinköl 210 Tage lang gegeben und dadurch ein bemerkenswerter Heilerfolg sogar bei Pemphigus erzielt Bei einem Säugling mit einem sogenannten Pemphigus neonatorum in moribundem Zustand wurde in 8 Tagen eine glatte Heilung erzielt Die verwendeten Pudergemische erwiesen sich so indifferent, daß sie in einigen Fällen von hartnäckiger Blepharitis sogar auf die Konjunktiva aufgestreut werden konnten Bei Follikulitis und Furunkulose des Nackens war es möglich, durch Trockenbehandlung mit der Schuttelmixtur eine weitere Sekundärinfektion der Nachbarschaft zu vermeiden zumal, wenn die Haare epiliert wurden Die oft hartnäckigen Pyodermien der Kopfhaut des Kleinkindes waren der neuen Behandlung sehr gut zugänglich Ferner wird hervorgehoben die Behandlung von Schweißdrüsenabszessen von sekundär infizierten Dermatosen und Ekzemen besonders auch der oft hartnäckigen Ohrekzeme, auch wenn sie durch Soor bedingt sind Die akuten Erscheinungen bei mykotischen Prozessen, in erster Linie bei Ekzema mycoticum und die Interdigitalmykosen lassen sich durch Borwasserumschläge und Puderbehandlung eindämmen Über die näheren Anweisungen für die Behandlung von Epidermophytien Trichophytien und anderen Hauterkrankungen mehr sei auf die Originalarbeiten verwiesen

Die lokale Anwendung der Sulfonamide bei Verbrennungen ist in Kapitel IV über die Behandlung der Wundinfektionen berücksichtigt worden (vergl S 280)

Auch bei zahlreichen Pilzerkrankungen der Haut hat sich die lokale Sulfonamidtherapie in Form von Pudern bewährt Bei der Sykosis non parasitaria war nach den Erfahrungen von Milbradt eine Kombination der Lokalbehandlung und der Allgemeinbehandlung mit Sulfonamiden mit der Reiztherapie zur endgultigen Ausheilung erforderlich

Erfolge bei Bartflechte mit S A Salben, z B Albucid Salben berichten Wagenbichler und Wernsdorfer

Bei **Pemphigus vulgaris** erzielte Oberreit durch hohe Dosen Prontosil und Campolon langsame Besserung des schweren fieberhaften Zustandes, ebenso Brillinger bei einer Frau, die auf 6 Tage Uliron behandlung nicht gebessert worden war durch große Dosen von Prontosil und später Campolon Von einer reinen Chemotherapie kann in diesen Fällen eigentlich nicht gesprochen werden da die auffallende Besserung erst nach Einschaltung der Leberpraparate erreicht wurde Long und Bliss geben aber an daß sie selbst ebenso wie Caro und Lian und Lamb bei einzelnen Fällen von Pemphigus uberraschende

Besserung gesehen haben Einen Uliron Erfolg bei einem Fall von schwerem Pemphigus vegetans hat Scherber 1937 in der Wien Laryng Ges berichtet

Bei 7 Fällen von Pemphigus neonatorum konnte Unshelm durch Prontosil den Verlauf wesentlich kurzer und milder gestalten

Pfalzgraf hatte bei der Behandlung von *Epidermophytie* und nässenden Wundekzemen mit einer Prontosil Alkohol Azetonlösung ausgezeichnete Erfolge

Bei *Erythema exsudativum multiforme* erzielte Hruszek mit Prontosil rasche Heilung, ebenso Schreiber und Linser

In einem Falle von **Erythema nodosum,** das zunachst ohne Erfolg mit Salizyl und Diat behandelt wurde, gelang es J Simon (Berlin), durch energische Prontosilbehandlung eine schnelle und komplikationslose Heilung zu erzielen Schon nach 2tagiger Prontosilbehandlung blaßte das Erythem ab und verschwand am 4 Tage vollkommen Ebenso verschwanden auch die unter der Haut gelegenen Knotchen Die anfanglich nur maßig beschleunigte Senkungsreaktion wurde nach einigen Tagen noch schneller, um sich dann stetig zu verlangsamen Am 9 Tage nach Beginn der Prontosilbehandlung, d h am 18 Krankheitstage, konnte die Patientin außer Bett sein, am 28 Krankheitstag wurde sie bei gutem Allgemeinbefinden und Gewichtszunahme *aus der Krankenhausbehandlung entlassen*

W Schmidt (Berlin) sah unter S Th peroral von 96 Fällen von Impetigo contagiosa 95 in 2 bis spatestens 12 Tagen heilen

Bei **Lupus erythematodes** sah Lohe (Berlin) in 11 Fallen meist guten Erfolg von Behandlung mit Sulfonamiden, 7 dieser Falle sind jetzt uber ein Jahr beobachtet und konnen als geheilt bezeichnet *werden*

Herfeld (Munster) behandelte 17 Erythematodeskranke, die auf Gold, Bismut, CO Schnee u a Behandlung nicht angesprochen hatten, mit kleinen Ulirongaben (3mal taglich ½ Tablette bis zu 20 Tabletten), nach 8 Tagen Pause Wiederholung insgesamt 30—40 g Uliron in 21—48 Tagen 7 Kranke wurden vollig erscheinungsfrei, 8 wesentlich gebesserte stehen noch in Behandlung, 2 blieben unbeeinflußt

Gunstige Erfahrungen mit der lokalen S A Therapie in der Dermatologie teilte Schuchard (Marburg) mit Zunachst wurde M P Puder beim Ulcus cruris verwandt, schon nach wenigen Tagen zeigte sich eine oft uberraschende Reinigung und Säuberung selbst stark verschmierter Ulcera Auch beim geschwurig zerfallenden Hautcarzinom *sowie bei ulcero pustulösen Pyodermien ergaben* sich sehr gunstige Einwirkungen

Bosse Fortschr d Ther 15 90? 1939
— Med Welt 1941 1183
— Med. Welt 1942 428
Bruder Münch med Wschr 1942 838 Dermat. Wschr 1943 Nr 4 65
Burckhart Fuhs Dermat. Wschr 1943 21/22 329
Löhe Dtsch med. Wschr 1943 394
Milbradt Dermat. Wschr 1943 21/22 323
— Hippokrates 1943 473
Schuchard Münch. med Wschr 1942 S 39 und 838
Schultze W Med. Ges Gießen 16 V 1944 Med. Welt 1944
Wagenbichler Wien klin Wschr 1943 648
Wernsdörfer Münch. med Wschr 1942 H. 23
Zederbauer Wien klin Wschr 1939 409

XV Die Sulfonamide in der Augenheilkunde

Die lokale Wirksamkeit der Sulfonamide am Auge ist nach den Erfahrungen von Löhlein sowie von Bruckner geringer als bei allgemeiner Behandlung Das mag mit den besonderen Zirkulationsverhältnissen im Auge zusammenhängen Erfolge wurden beobachtet bei den verschiedenen Formen der Conjunctivitis, bei Koch Weeks und Diplokokkenconjunctivitis, sowie beim Randgeschwür der Hornhaut, beim sogenannten Ulcus catarrhale (Saubermann und Schmidt Vancea und Frasin), bei akuter Dakryocystitis (Osterberg) und Keratoconjunctivitis epidemica s nummularis Conjunctivitiden durch den Koch Weeks Bazillus und Diplobazillus Morax Axenfeld werden nach Löhlein sehr gut beeinflußt, die Erreger schwinden rasch aus dem Bindehautsack Gilbert hatte bei diesen Erkrankungen besonders gute Erfolge durch die lokale Anwendung von Prontosil resp Albucid oder S P in Form von Lösungen oder 2% Salben

Bei der durch Pneumokokken bedingten Conjunctivitis und dem Ulcus der Cornea haben sich außer den Sulfonamiden bei örtlicher Anwendung auch das Optochin bewährt bei anderen augenpathogenen Keimen wie Staphylokokken und vor allem dem Diplobazillus Morax Axenfeld auch bestimmte Anilinfarbstoffe

Die allgemeine Wirksamkeit der Sulfonamide bei Pneumokokkeninfektionen des Auges wurde von Lindberg, Thiel Roggenkämper u a sichergestellt Das Ulcus serpens soll unter dieser Behandlung mit zarteren, das Sehvermögen weniger beeinträchtigenden Narben abheilen was als großer Gewinn angesehen wird Günstige Erfahrungen mit der S.A Behandlung hat man auch bei den akuten Eiterungen der Augenlider gesammelt (Huber)

Bei den durch Gonokokken bedingten Bindehautentzündungen die nicht selten zu Erblindung führten scheint sich durch die Einführung

der Sulfonamidbehandlung ein Wandel anzubahnen denn dank der prompten Wirkung der Sulfonamide ist hier nach Kadlicky eine wahre Umwälzung eingetreten so daß er die Hoffnung hat, daß die Blennorrhoe als Ursache der Blindheit verschwinden wird (s auch Kapitel V Gonokokken)

Viel schwieriger ist es, ein Urteil über die Sulfonamidwirkung bei intraokularen Infektionen abzugeben Huber konnte drei Orbital phlegmonen bei Kindern allein durch intramuskuläre Injektionen von S Th heilen Vor intraokularen Operationen empfiehlt Löhlein, 2 Tage lang Sulfonamide in genügend hohen Dosen zuzuführen Ein Urteil über den Wert dieses Verfahrens wird naturgemäß erst nach einem größeren Zeitraum möglich sein

Bei skrofulösen Augenentzündungen verwendeten Saubermann und Schmidt S Th in Form von 5—10% Salben oder Pudern (Bruckner), Phlyktänen verschwanden oft schon in 1—2 Tagen

Das Hauptinteresse in der Augenheilkunde erweckte die Behandlung des Trachoms mit den Sulfonamiden Bei menschlichem Trachom sind mehrfach Erfolge erzielt worden z B von Kirk u Mitarbeitern im Sudan sowie in Niederländisch Indien von Lian, Dik, in Amerika von Loe Heinemann sah nach Prontosilbehandlung einen bereits 2 Jahre mit anderen Methoden erfolglos behandelten Fall binnen einer Woche zur Heilung kommen (Lit bei Bär)

Spearman und Vandevere erzielten erstaunliche Besserung mit S P bei 2 Fällen von chronischem Trachom, die vorher vergeblich mit anderen Mitteln lange behandelt worden waren Die Sehkraft wurde wesentlich gebessert, die Krankheitssymptome bildeten sich in kurzer Zeit weitgehend zurück

Das Trachom wohl sicher eine Viruskrankheit, ist durch seine Bekämpfung in den Ostgebieten unserem Interesse nahegerückt Man rechnet mit etwa 100000 Trachomkranken, so daß in Krakau eine Trachomforschungsstelle und in Litzmannstadt ein Trachomkrankenhaus eingerichtet wurde Hanke hat soeben über seine Erfahrungen berichtet Unter 8569 bessarabischen Umsiedlern litten 427 an infektiösem Trachom 288 zeigten abgeheiltes Narbentrachom 21 Kriegsgefangene mit schwerem Trachom erhielten Albucid 3mal täglich 1—3 Tabletten (je nach Alter) nach den Mahlzeiten in Wasser Es erfolgte rasche Abheilung in einigen Wochen, lokale Behandlung der Bindehaut war nur bei starker Reizung notwendig Poleff sah bei S P i m injiziert, ebenfalls sehr günstige Einwirkung Harley und seine Mitarbeiter aus der Mayo Klinik geben 2 Tage lang je 5 0 Neo Prontosil (Prontosil solub) i m dann 6 Tage lang je 3 0 in Einzeldosen von 1 0 und 0 5 Nach 10 Tagen wird, falls nötig, die Behandlung in gleicher Weise wiederholt Cosgrove fand, daß Prontalbin sowohl

lokal als auch innerlich angewendet bei Trachom gleich wirksam ist Lindner (Wien) hatte mit Albucid (4mal täglich 1 Tablette, 3—4 Wochen) geradezu „wunderbare" Wirkung und bezeichnet die S.A Therapie des Trachoms als einen Wendepunkt Ebenso Botteri und Sokolic (Zagreb)

Durch orale Anwendung von täglich 0,04 P A pro Kilogramm Körpergewicht in 2—5 je 10tägigen Kuren mit je 10tägigen Pausen dazwischen sahen Luo und Chang (Peiping) 32 von 40 Trachom kranken geheilt und die übrigen 8 sehr beträchtlich gebessert Die Ansprechbarkeit der S.A schwankte bezüglich des Eintrittes und Aus maßes der Heilung sowie der notwendigen Behandlungsdauer Die Bakterienflora der Konjunktiva war anscheinend ohne Einfluß auf die S A Wirkung

Schmidt (Königsberg), der kurzlich die Maßnahmen zur Be kämpfung des Trachoms erorterte, hält die alten Verfahren und Me dikamente bei dieser heilbaren aber äußerst langwierigen Augen erkrankung immer noch fur die wirksamsten während die Hoff nungen auf Prontosil und Albucid in der Königsberger Klinik bisher keine eindeutigen Ergebnisse zeitigten

In der Münchener Klinik konnte Meisner die günstigen Ergeb nisse bei Trachom nicht bestätigen weder durch verlängerte Therapie mit geringen Dosen noch durch Stoßbehandlung (Cibazol) war ein Erfolg zu bemerken

Eine umfassende Übersicht uber die bisherigen Erfahrungen mit der Sulfonamidtherapie bei der Behandlung des Trachoms hat Gil bert gegeben Fast alle Autoren erkennen an daß die Sulfonamide beim Trachom zu einem raschen Aufhören der akuten Entzundungs erscheinungen der Hyperämie Sekretion und Schwellung fuhrte dem sich bald eine Aufhellung der Hornhaut Ruckbildung von Pannus und Regeneration anschließen Nach den Erfahrungen von Lauber kürzt sich die Behandlungszeit infolge der Sulfonamidbehandlung auf die Halfte der Zeit ab Zur Behandlung verwendete man zuerst das Prontosil rubrum und Prontosil solubile (= Neoprontosil in Amerika), Albucid S P und S Th Im Vordergrund der Therapie steht die in terne Stoßbehandlung am 1 Tag 3mal 3 Tabletten a 0,5 g am 2 und 3 Tag 2mal 3 Tabletten Nach 4tagigen Pausen gegebenenfalls mehrfache Wiederholungen dieser Behandlung Vielfach hat daneben auch noch eine lokale Therapie mit den Sulfonamiden Anwendung gefunden In der Berl Med Ges Januar 1943 hat Löhlein die bis dahin vorliegenden Erfahrungen dahingehend zusammengefaßt, daß an den erzielten Erfolgen kein Zweifel sein kann wenn die Sulfon amide in Kombination mit der bewahrten mechanischen Behandlung angewendet werden Auch nach Lauber ist die Sulfonamidtherapie in Verbindung mit der mechanischen Behandlung in Form eines vor

sichtigen Ausdrückens der Trachomkorner die Methode der Wahl Heyden lobt als besonders gut wirksam die lokale Anwendung der 5% Prontosil solubile Losung Lohlein hat auf Grund der guten therapeutischen Ergebnisse die Überzeugung ausgesprochen, daß es sich dabei nicht nur um eine gunstige Beeinflussung der Sekundarinfektionen handelt, sondern wahrscheinlich um eine spezifische Wirkung auf das Virus Nach den Erfahrungen von Brückner (Augenklinik Basel) sind die verschiedenen Sulfonamide in ihrem Heilwert fur die Augenheilkunde als etwa gleichwertig anzusprechen

Literatur

Bär Zschr f Immunforsch 97 345 1940
Botteri Sokolic Schweiz med Wschr 1941 1215
Brückner Schweiz med Wschr 1943 644
Cosgrove Amer J Ophthalm 1940 VIII
Dik Geneesk Tschr Nedl Ind 1938 1614
Gilbert Med Klin 1943 721
Hanke D Dtsch Militararzt 1941 149
Harley Amer J Ophthalm 1940 VI
Heinemann Schweiz med Wschr 1937, 1222
Heyden D Dtsch Mil Arzt 9 135 (1944)
Huber Klin Monatsbl f Augenhlk 108 501, (1942)
Kirk und Mitarbeiter Lancet 1938 994 Nature 143 77 (1939)
Kadlicky Hippokrates 1942 571
Lauber Klin Monatsbl f Augenhlk 108 460 (1942)
Lian Geneesk Tschr Nedl Ind 1938 1058
Lindberg Ann Paediatr (Schweiz) 158 40 (1942)
Lindner Münch med Wschr 1941 543
Loe J A M A 111 1371 (1938)
Lohlein Dtsch med Wschr 1943 490 Reichsgesundheitsblatt 6 I 1943
Luo und Chang Chin med Journ 58 512 (1940)
Meisner Münch med Wschr 1941 1147 und 1942 199
Osterberg Ugeskr Laeger 104 835 (1942)
Poleff Presse méd 1940 235
Roggenkämper Klin Monatsbl f Augenhlk 103 211 (1939)
Saubermann und Schmid Ophthalmologica (Schweiz) 101 193 (1941)
Schmidt Fortschr d Ther 1942 Nr 1
— Dtsch. med Wschr 1941 760
Spearman und Vandevere J A M A 113 1807 (1939)
Thiel Neuzeitl Behandlungsmethoden Gegenwartsprobleme der Augenheilkunde Verlag G Thieme Leipzig
Vancea und Frasin Ann d Ocul de Paris 1939

XVI Die Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

Ihren Weg in die Therapie der Hals, Nasen, Ohrenheilkunde fanden die Sulfonamide, als Heilungen von schwersten Streptokokken Meningitiden beschrieben wurden, die bisher fast ausnahmslos tödlich verlaufen waren Wirksam erwiesen sich allerdings nur hohe

Dosen Eine Reihe derartiger mit Prontosil und Prontosil solubile erzielter Erfolge wurden von **Neal**, **Appelbaum** und **Jackson** beschrieben Ferner berichteten auch **Riecke Langenbeck**, **Tonndorf**, **Eckart** und **Hamberger** schon sehr frühzeitig über Erfolge der S A Therapie bei otogener Meningitis **Hütteroth** empfiehlt eine hohe Anfangsdosis und eine kurze, aber energische Stoßbehandlung von etwa 5 Tagen Dauer, außer bei besonderen Indikationen aber nicht mehr als 10 g pro Tag Bald folgten die ausgezeichneten Ergebnisse, über die **Unterberger** mit dieser Therapie berichten konnte Statistisch erbrachter Erfolgsnachweis der otogenen Meningitis Behandlung mit der Sulfonamid Medikation

Mortalität der otogenen Meningitis vor Einführung der Sulfonamid Medikation

Meningitis mit mindestens 1000/3 Zellen im Liquor

	Zahl der Fälle	gestorben	geheilt	Mortalität in %
1934—1939	143	117	26	82 %
seit Einführung der Sulfonamidbehandlung				
1940—1941	- 39	14	25	36 %
Mortalität der labyrinthogenen Meningitis bei einer Zellzahl im Liquor von mindestens 100/3				
1939	7	4	3	57 %
1940	8	2	6	25 %
1941	9	1	8	11 %

Bei der besonders schweren Streptokokkeninfektion der Hirnhäute hat man das Tibatin, das Galaktosid des 4 4 Diaminodiphenylsulfon in letzter Zeit mit immer größerem Erfolg angewendet Im gleichen Sinne sprechen die Ergebnisse über die **Tonndorf** berichten konnte

Meningitis	Fallzahl	davon gestorben	davon leben
akut otogen	32	8	24
(davon labyrinthogen)	(6)	(1)	(5)
chronisch otogen	6	1	5
(davon labyrinthogen)	(5)	(1)	(4)
otogen insgesamt	38	9	29
(davon labyrinthogen)	(11)	(2)	(9)
rhinogen	6	2	4
Gesamtzahl	44	11	33

Barth sah vor Einfuhrung der S A Behandlung bei der otogenen Meningitis eine Sterblichkeit von 94%, nach der Einfuhrung dieser Therapie von 53%, also ebenfalls ein sichtliches Absinken der Sterblichkeit

Wahrend man es bei der Meningitis epidemica im allgemeinen nicht nötig hat, intralumbale Injektionen von Sulfonamiden resp Sulfonen auszufuhren, hat sich diese Behandlung bei der otogenen Streptokokkenmeningitis sowie bei der traumatisch bedingten Meningitis des ofteren als lebensrettend erwiesen Allerdings darf man fur diesen Zweck auf keinen Fall die stark alkalischen Losungen von S P (Eubasin, Dagenan) anwenden oder die ebenfalls stark alkalische Losung des S Th, sonst kommt es unter Umstanden zu schweren unerwunschten Nebenwirkungen bis zu schweren Extremitaten und Blasenlahmungen In Frage kommen fur die intralumbale Anwendung nur die verdunnten neutralen Losungen von Prontosil solubile, Tibatin Albucid und Globucid bei körperwarmer Temperatur Prontosil solubile verwendet man 2,5%, also die sterile 5% Ampullenlosung zu gleichen Teilen mit korperwarmem Wasser verdunnt resp eine Tibatin Losung von 4% oder eine Albucidlosung von 4—7% Daß trotz aller Vorsicht auch nach Albucid unangenehme Nebenwirkungen auftreten konnen (Oberdisse) ist oben schon erwahnt Von Tonndorf wird trotzdem neben der peroralen auch die endolumbale Zufuhr von *Albucid empfohlen, sie soll allerdings sehr langsam erfolgen* Tonndorf hebt mit Recht hervor, daß bei jeder fortgeleiteten Meningitis die medikamentose Behandlung nur eine zusätzliche sein darf, also der Primärherd zuerst einmal sorgfaltigst operativ ausgeschaltet werden muß Fur die statistische Erfassung ist es wichtig, alle Falle leichter kollateraler Beteiligung der Hirnhaute („Begleitmeningitis") auszuscheiden auch wenn Druck und Zellzahl des Liquors erhoht sind Wurde man alle diese Falle miteinbeziehen, so bekame man eine viel zu gunstige Erfolgsstatistik

Wie oben (S 353/354) schon erwahnt, ist die durch den Streptokokkus mucosus bedingte Mastoiditis einer S A Therapie besonders zuganglich Das gleiche trifft zu fur die eitrige Mucosusmeningitis uber deren Heilung mit großen Dosen Eubasinum Winkler berichtet (Vergl auch S 387)

Die Erfahrung der letzten Jahre hat gelehrt, daß die otogene und rhinogene Meningitis neben der selbstverstandlichen operativen Behandlung und der Unterstutzung durch Entwässerung (40%ige Traubenzuckerlosung, 2mal täglich 40 ccm i v daneben Deriphyllin oder Euphyllinsuppositorien) durch S A aufs gunstigste beeinflußt werden

Barth (Berlin), Jauerneck (Berlin Neukolln), Loebell (Munster) sowie Schmidt (Hamburg) haben in diesem Sinne berichtet In

seiner soeben erschienenen Monographie „Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde“ behandelt Hütteroth (Münster) ausführlich die Chemotherapie der otogenen und rhinogenen Meningitis. Eine auf Grund persönlicher Mitteilungen der betreffenden Klinikdirektoren aus 16 Kliniken zusammengestellte Statistik ergibt, daß von insgesamt 260 mit SA behandelten Fällen otogener Meningitis 114 starben und 146 geheilt wurden, also eine Letalität von 43,8%. Er selbst hat innerhalb eines Jahres von 10 otogenen Meningitiden 7 geheilt — bei strenger Auswahl der Fälle. Er empfiehlt Stoßbehandlung mit 2 SA-Präparaten, z. B. SP peroral, Tibatin i. v. Bei der operativen Entfernung des Eiterherdes wurde M-P-Puder auf Knochen, Dura und Abszeßhöhle geblasen. Von 9 ausgeprägten rhinogenen Hirnhautentzündungen wurden 5 geheilt, von den 5 geheilten Fällen hatten 4 zugleich eine Stirnbeinosteomyelitis und einen Stirnbeinabszeß.

Nachdem bei diesen schwersten Infektionen überzeugende Erfolge erzielt worden waren, verwendete man die Sulfonamide mehr und mehr auch schon zur frühzeitigen Behandlung der akuten Mittelohrentzündungen, um die Entwicklung der immer lebensbedrohlichen Streptokokkeninfektion der Meningen zu vermeiden.

Akute Otitis media und Mastoiditis werden, falls sie durch Streptokokken verursacht sind, durch Prontosil wie durch andere SA-Präparate meist vorzüglich beeinflußt, nach Long und Bliss sahen Hageman und Blake von 11 Patienten alle ohne Komplikation heilen. Unterberger hatte in seiner Klinik mit Tibatin kombiniert mit Prontosil verblüffende Erfolge. Aus USA sind weitere glänzende Erfolge mit SA-Behandlung bei Otitis media berichtet worden, z. B. von Bowers. Hoffmann empfiehlt bei Knochenprozessen im Mittelohr neben peroraler Zufuhr auch lokale Anwendung von SA-Puder, da vom Blutweg nicht genügend SA-Stoffe in den kranken Knochen hereinkommen.

Horan und French heben die prophylaktische Anwendung der SA bei Mittelohrentzündung hervor. Während früher unter 607 Otitiden 138 mal Komplikationen und 8 Todesfälle auftraten, sahen sie jetzt unter 621 Patienten mit Mittelohrentzündung nur noch 21 mal Mastoiditis und keinen einzigen Todesfall mehr. In Deutschland ist bisher vielleicht zu wenig oder mit zu schüchternen Dosen von der Chemotherapie bei Otitis media Gebrauch gemacht worden.

Gelegentliche Beobachtungen der außerordentlich günstigen Beeinflussung einer chronischen Otorrhoe durch Eubasin, welch letzteres wegen Pneumonie gegeben wurde, haben uns seit langem schon veranlaßt, probeweise bei allen Formen von akuter und chronischer Otitis eine SP-Behandlung einzuleiten, besonders auch bei der Scharlach-Otitis.

Bei einer Form der Otitis, nämlich der Mucosusotitis durch Streptokokkus (Pneumokokkus) mucosus feiert die S P Behandlung wahre Triumphe Runge hat aus unserem Krankenhaus vor kurzem über 27 Fälle berichtet, die so rechtzeitig in Behandlung gekommen waren, daß eine konservative Behandlung möglich war Nach einem oder mehreren Eubasinstößen (5 Tage lang 3mal täglich 2 Tabletten) heilten alle ohne Operation aus, während Runge früher 80% der Falle operieren mußte Auch er hebt hervor, daß man sich auf die Chemotherapie allein naturlich nicht verlassen durfe, sondern „den Meißel bereithalten müsse"

Je nach Art des Erregers muß bei der Otitis media und ihren Komplikationen Mastoiditis und drohender Meningitis, verschieden behandelt werden Bei Infektion durch Pneumokokken ist S P bzw S Th am Platz, bei Streptokokken P A oder, wie neuerdings Unterberger empfahl, Tibatin intravenos, kombiniert mit Prontosil per os und gleichzeitiger Entwasserungsbehandlung

Die Erfahrungen über die Zweckmäßigkeit der Sulfonamidanwendung zur Verhutung und Behandlung der akuten Otitis media sind in den letzten Jahren auf breitester Basis bestatigt worden Nach Luscher hat die Sulfonamidbehandlung die Operationsfrequenz bei akuten Mittelohrentzundungen bedeutend herabgesetzt Auch nach den Mitteilungen von Hild haben sich die Sulfonamide bei den Mittelohrentzundungen gut bewahrt Dosierung bei Erwachsenen insgesamt 16 g, bei Kindern unter 12 Jahren 9 g, bei Kleinkindern 6 g Bager erreichte durch fruhzeitige S A Behandlung in 208 Fallen von Mittelohrentzundung daß nur bei 2,4% eine Operation nötig war, hingegen bei 15,9% von 340 nicht mit Sulfonamiden behandelten Patienten Auch Jessiman Becker und Christensen kamen zu einem ahnlich gunstigen Urteil Hemeleers brauchte von 224 akuten Otitis Fallen mit S A Behandlung nur 2 zu operieren Key-Aberg druckte die Operationsfrequenz von 21% auf 3,7% herab, Duggan auf weniger als 1/4 der Vor Sulfonamidperiode Nach den Erfahrungen von Hutteroth setzt nur eine Behandlung der akuten Otitis innerhalb der 3 ersten Krankheitstage die Operationsfrequenz herab, aber nicht mehr eine zu spät einsetzende S A Behandlung Barth berichtete jedoch, daß auch bei einer älteren Otitis nach Verabreichung von S Th in der Regel die Temperatur absinkt, das Allgemeinbefinden sich bessert und die Sekretion nachläßt Bei Kindern im Alter von 2 Monaten bis 13 Jahren sahen Braun und Bigler unter Verabreichung von P A in 1,8% eine Mastoiditis auftreten, in der Kontrollgruppe in 5,9% Die durchschnittliche Krankheitsdauer der nicht chemotherapeutisch behandelten Kinder betrug 24,8 Tage, die der chemotherapeutisch behandelten Kinder 15,7 Tage, es wurden verabreicht pro kg Körpergewicht 0,97—1,23 g in den ersten 3 Tagen

Der Nachweis des vorliegenden Erregers kann oft nicht abgewartet werden unbeschadet dessen aber hat in schweren Fallen die S A Therapie mit einem der bewährten Praparate einzusetzen, da die therapeutische Streubreite der Sulfonamide P A, S P und S Th recht umfangreich ist Kennt man den Erreger, verwendet man natürlich die am besten gerade gegen diese Erreger wirksamen Sulfonamide Betont wird von allen erfahrenen Otologen, daß man durch die S A Behandlung einmal als notwendig erkannte chirurgische Eingriffe nicht hinausschieben und es dadurch zu einer Verschleierung des Krankheitsbildes kommen lassen darf Moritz und Gartner fordern deshalb, daß die S A Therapie der akuten Mittelohrentzundung allein dem Facharzt uberlassen bleiben sollte; sie sehen auf Grund ihrer bisherigen Erfahrungen voraus, daß die Antrotomie eine seltene Operation werden wird Wenn eine Mastoiditis vorliegt, muß operiert werden Aber auch bei der Mastoiditis ist die zusätzliche S A Behandlung von Wert Livingston teilt mit, daß er besonders durch eine lokale Sulfonamidpuderanwendung nach Mastoiditis Operationen die postoperative Krankheitszeit wesentlich abkurzen konnte Hutteroth bepuderte die Operationswunde mit M P Puder oder S Th und erreichte damit oft schlagartig das Aufhören jeder Sekretion Hutteroth hat fur die Behandlung der Otitis folgendes Dosierungsschema fur S P (Eubasin, Dagenan) und S Th (Cibazol, Eleudron) aufgestellt, auch fur Debenal, Globucid und Pyrimal dürfte es zutreffend sein

	Erwachsene	12—16 Jahre	0—11 Jahre
1 Tag	4 Tabletten auf einmal als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 2 Tabletten	3 Tabletten als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 1 1/2 Tabl	1 Tablette bzw 1/2 Tablette auf einmal als Anfangsdosis dann alle 4 Stunden 1 bzw 1/2 Tablette
2 Tag	4 mal 2 Tabletten	4 mal 1 1/2 Tablette	4 mal 1/2—1 Tablette
3 Tag	4 mal 2	4 mal 1 1/2	4 mal 1/2—1
4 Tag	3 mal 2	3 mal 1	3 mal 1/2—1
(5 Tag)	3 mal 2	3 mal 1	3 mal 1/2—1

Bei der Otitis externa sowohl der diffusen Form wie auch bei dem Gehörgangsfurunkel sind S Th und M P Puder mit Glyzerin zu etwa gleichen Teilen vermischt oder in Salbenform erfolgreich verwendet worden Durch erhohten Zusatz von Glyzerin kann man die Anreibungen so dünn herstellen daß sie in den Gehorgang eingetraufelt werden konnen Hutteroth empfiehlt eine 5% S Th Salbe zu verwenden möglichst bei gleichzeitiger Solluxlampenbestrahlung Auch 1% Globucidlösung resp 10% Globucid Vaseline wird empfohlen

Die zweckmäßige Behandlung der Anginen mit S A ist bereits in dem Kapitel Streptokokkeninfektionen abgehandelt worden Die beste

Wirkung ist bei Fruhbehandlung der Angina zu beobachten Gerlach und Hutteroth berichteten ferner, daß sich die so haufigen postoperativen Anginen nach allen Nasen und Nebenhohlenoperationen durch S A Darreichung weitgehend verhüten ließen, z B durch Verabreichung von 2 Tabletten = 1 g Eleudron am Morgen vor der Operation, am Operationstag und weitere 3 Tage lang 3mal 1 Tablette taglich Daß bei rechtzeitig mit S A behandelten Anginen die Jugularisunterbindung fast stets umgangen werden kann, hat schon Klee berichtet Daß bei schweren fortgeschrittenen Phlegmonen und bereits bestehender Druckempfindlichkeit der Jugularis durch Kombination der operativen Behandlung mit der Chemotherapie auch noch bessere Erfolge zu erzielen sind als fruher, hat Loebell bei Patienten mit akuter Anginasepsis beschrieben Nach den Erfahrungen von Loebell darf bei Anginasepsis auf die zusätzliche S A Behandlung nie verzichtet werden

Gsell (St Gallen) hält die Fruhbehandlung der lakunären Tonsillitis am 1 und 2 Krankheitstag fur aussichtsreich (täglich 3 g S Th oder Irgafen, nach Entfieberung noch 6 Tage lang 3mal 0 5) Die Spätbehandlung scheint immerhin die Gefahr der hämatogenen und lymphogenen Komplikationen zu vermindern Bei der lymphozytären Angina, dem Pfeifferschen Drusenfieber, ebenso bei maligner Diphtherie mit Mischinfektion mit Streptokokken, ja sogar bei Angina agranulocytotica sind einzelne Erfolge zu beobachten (Ivesua) Die Frage, ob nun jede Tonsillitis mit S A zu behandeln sei, verneint Gsell, hält aber die S A Therapie fur ein wertvolles Mittel einerseits, um schwere Anginen durch Fruhbehandlung zu kupieren und durch Spätbehandlung ihre gefahrlichen Komplikationen zu vermindern, andererseits, um leichte Tonsillitiden bei sonst schon geschädigtem Organismus zum raschen Verschwinden zu bringen

W Schmidt (Munster) sah die besten Erfolge bei Angina durch *3maliges Aufblasen von M P Puder auf die Tonsillen taglich*

Die in den Nebenhohlen sich abspielenden chronischen serösen und eitrigen Entzündungen sind nach Hütteroth der S A Behandlung schwer zugänglich Mit Spulungen von 10 und 20% Losungen resp wäßrigen Suspensionen von Sulfonamidpudern sollen bisweilen ausgezeichnete Erfolge z B bei Kieferhöhleneiterungen erzielt worden sein Moritz und Gärtner berichten, daß mit der S A Behandlung die Heilung des chronischen, genuinen („operationsreifen“) Kieferhöhlenempyems ohne Polypenbildung bisher in jedem Fall durch orale S A Gaben erreicht werden konnte, als chronisch bezeichnen sie dabei eine Kieferhohleneiterung (oder empyem), die uber 8 Wochen lang besteht und die auf mindestens 6 Kieferhöhlenspülungen nicht ansprach — Bei Ozaena erzielte Amersbach durch

Einblasen von M P Puder Symptomfreiheit Bei Diphtherie sind die Sulfonamide zusätzlich zur Serumtherapie mehrfach mit Erfolg angewendet worden auch lokal in Form eines Marfanilsprays und als Puder Bei Diphtheriebazillenträgern wurden Erfolge durch Einblasen von M P Puder nach **Amersbach** besonders dann erzielt, wenn die Bazillen in der Nase saßen

Weitere spezielle Indikationen zur Anwendung der Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde sind in dem Buch von **Hütteroth** „Die Sulfonamide in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde" zu ersehen

Literatur

Amersbach Arch. f Ohren- Nasen- Kehlkopfheilkunde 151 285 (1942)
Appelbaum Arch Pediatr 55 400 (1938) Laryngoscope 1938 48.
Bayer Ugeskr f Laeger 1940 Nr 42, 1941 878
Barth Dtsch. med. Wschr 1943 423
Becker, Christensen Bucy Journ Amer Med Assoc 111 1639 (1938)
Bickel Rev méd. Suisse rom. 61 461 1941
Cawthorne L Europe méd. 1939 Nr 3 S 9
Chevrel und Mitarbeiter Bull. soc méd Hop Paris III 56 672 (1940)
Duggan Ir J med. Sci. 6 261 30? (1940)
Eckart Zschr f Hals usw Heilkunde 48 218 (1941)
Gerlach Zschr f Hals- usw Heilkunde 45 428 (1940)
Glanzmann Schweiz med. Wschr 1943 587
Gsell Schweiz med. Wschr 1943 623
Hageman und Blake Amer Journ Med. Sci. 195 163, 1938
Hamberger Über die Behandlung der Otitis media acuta und gewi er otogener Komplikationen mit Sulfonamidderivaten Acta otolaryng (Stockholm) 1942 Suppl XLVI.
Hemeleers Mschr f Ohrenhlk 74 3?? 1940
Horan French Brit. med Journ 1938 II 942
Hild Schweiz. med Wschr 1942 1410
Hofer Münch med Wschr 1943 366. Wien med. Wschr 1943 490
Hütteroth Sulfonamide in der Hals- Nasen- Ohrenheilkunde Verlag Ambrosius Barth, Leipzig 1943 M chr für Ohrenheilk u Laryng Rhin 1944 Heft 1
Ives Ann Int. Med. 12 882 (1938)
Jauerneck Der Hals usw Arzt I, 32 137 (1941) und I 33 105 (1943)
James Ann Int. Med. 1937 1198
Key Aberg Otologiska rön, Nord. Med 8 1997 (1940)
Kuhlendahl D D Mil.Arzt 1942 696
Langenbeck Zschr f Hals u w Heilkunde 43 354
Livingstone J A M A 117 1081 (1941)
Loebell Der Hals usw Arzt 1942 II 171 Münch. med Wschr 1942 149
Long und Bliss The clinical and experimental use of Sulfanilamide etc New York 1939
Lüscher Schweiz. med. Wschr 1942 1194
Mark Med Welt 1941 789
Moritz Gärtner D D Mil.Arzt 1942 614 und 703
Neal Appelbaum und Jackson The Laryngoscope 1937 J A M A. 115 2055 (1940)
Nouail Bull Soc Med. Hop Paris III, 58 142 (1942)

Oberdisse Klin Wschr 1942 230
Riecke Zschr Ohrenheilk 1935 Bd 38
Riecker Der Hals usw Arzt 1943, 111
Runge Der Hals usw Arzt 1941, 157
Schmidt Monatsschr f Ohrenhlk 27 2o2 1943
Tonndorf Dtsch. med Wschr 1942 393 Zbl f Chirurgie 1942 Nr 21
Unterberger Arch f Ohren usw Heilkunde 149 81 (1941) Wien. klin Wschr 1941 742 Wien med Wschr 1942 Nr 8
Wildegans Der Chirurg 1943 409
Wilsdon Gibson Lancet 1941 I, 665
Winkler Arch f Ohren Nasen, Kehlkopfhlk 151 325 (1942)

XVII Alle ubrigen Infektionen

Wie bei Pneumokokkeninfektionen sind auch bei Infektion mit **Bac Friedlander** vereinzelte Erfolge berichtet bei eitrigem Prozeß der Lunge, bei eitriger Pylephlebitis und Leberabszeß sowie bei Kleinhirnabszeß durch Bac Friedlander Meyer und Amtmann sahen eine Friedländer Septikämie bei einem 55jährigen Mann mit positiver Blutkultur nach S P Behandlung ausheilen

Wahrend Detweiler und Mitarbeiter bei 6 Kranken mit Friedlander Pneumonie von S P Behandlung keinen großen Erfolg sahen, berichtet Kolmer über 3 Kranke mit positiver Blutkultur, von welchen sich 2 unter intensiver S P Behandlung erholten Auch konnte er bei einem Fall von Meningitis durch Bac Friedlander (nach eitriger Siebbeinzellenentzündung) sofortige Besserung nach S P erzielen, allerdings endete der Fall schließlich doch todlich Kolmer *bezeichnet S P zur Zeit als das Mittel der Wahl bei Friedlander Infektionen* Diese spezifische Wirkung des S P ist vor kurzem von Hsia (Prag) experimentell bestätigt worden Schon schwer erkrankte Mause konnten noch durch S P mit je 5 mg Einzeldosen gerettet werden, selbst bei der 1000000fach tödlich infizierten Maus war noch ein Heilerfolg zu erzielen

Im allgemeinen sind primare Lungenerkrankungen durch Bac Friedländer selten, konnen aber offenbar gelegentlich epidemisch gehäuft auftreten (Zander)

Solomon hatte mit S P bei 4 Fällen chronischer Friedlander infektion der Lungen sehr guten Erfolg

Bei der **Aktinomykose** erzielten Miller und Fell durch Behandlung mit S.A bei einem 11jahrigen Knaben Besserung und offenbar klinische Heilung Poulton sah deutliche klinische Besserung 5 Tage nach Einsetzen der S A Behandlung bei einer abdominellen Aktino

mykose desgleichen **Walker** während **Long** und **Bliss** in einem Fall keine völlige Heilung erzielten

Dobson Holman und Cutting berichten aus der nordamerikanischen Literatur über eine Reihe erfolgreich mit S.A resp S P behandelter Fälle von Aktinomykose insbesondere der abdominalen Verlaufsform Zum Teil wurde eine dramatische Besserung bzw Ausheilung in Fällen erreicht, die einer Behandlung mit Jod und Röntgenstrahlen getrotzt hatten Ohne S A Behandlung wurden nach einer Zusammenstellung von **Good** 1931 unter 62 Fällen nur 8 geheilt **Dobson** und seine Mitarbeiter sahen selbst 3 Heilungen (65jähriger Barbier mit Kieferaktinomykose 24jähriger Student mit Lungen und Rippenfellaktinomykose und 12jähriger Schüler mit abdominaler Aktinomykose) Alle drei erhielten neben Jod und Röntgenbehandlung P A meist 1 g alle 6 Stunden, der dritte Fall wurde operiert Es bleibt unentschieden ob die S A Behandlung nur die Sekundärinfektion beeinflußt oder wie diese Fälle zeigen direkt auf den Aktinomycespilz einwirkt

Dorling und **Eckhoff** brachten von 6 schweren Bauchaktinomykosen 4 durch S.A bzw S P zur Ausheilung Bei jeder vermuteten abdominalen Aktinomykose sollte frühzeitig S P am besten in wöchentlichen Kuren mit je 1 Woche Abstand versucht werden **Stangl** hatte auffallend guten Erfolg mit Prontosil sol (täglich 5 ccm i m 4 Wochen lang und einmal wöchentlich statt Injektion 4mal 2 Tabletten) bei einem 23jährigen Kranken welcher gleichzeitig an einer Aktinomykose und kavernösen Tuberkulose der Lungen litt Die übliche Therapie war hier nicht durchführbar Jodkali wurde nicht vertragen ein operativer Eingriff war aussichtslos Patient wurde wieder voll arbeitsfähig

Schoen beobachtete einen älteren Mann mit Lungenaktinomykose im linken Oberlappen mit Bildung eines Empyema necessitatis *welches nach 5wöchiger Behandlung mit 112 g Debenal unter Narben*bildung ausheilte

Bei der experimentellen **Tuberkulose** erreichte **Birkhaug** (Bergen) durch tägliche Einspritzung von Prontosil sol eine deutliche Hemmung der durch bovine Tuberkulose bei Meerschweinchen hervorgerufenen Infektion **Ballon** und **Goldbloom** wollen bei tuberkulösen Infektionen der Lunge und der Pleura des Menschen eine günstige Wirkung des S A beobachtet haben Wahrscheinlich handelt es sich um eine Beeinflussung der Mischinfektionserreger Eine solche läßt sich tatsächlich nicht ganz selten durch Prontosil wie auch durch Eubasin erreichen so daß ich in letzter Zeit vielfach bei hochfieberhafter Phthise mit Erfolg Eubasinum verwendete und damit eine Senkung der Temperatur erreichte obwohl Eubasinum an sich ebenso

wenig wie Prontosil regelmäßig fiebersenkende Wirkung besitzt Varmfalt sah mit P A und S P bei Lungentuberkulose nur ausgesprochene Mißerfolge

Klotzbucher (Halle) behandelte erfolgreich die mischinfizierte Lungentuberkulose mit Eubasinum Genaue Sputumuntersuchungen ergaben in 30 Fallen neben Pneumokokken Strepto und Staphylokokken, auch Mikrokokkus catarrhalis, Meningokokken, Influenza und Friedländer Bazillen Bei Mischinfektion durch Pneumokokken, Meningokokken, Influenzabazillen sowie Mikrococcus catarrhalis wurden diese fast stets durch S P zum Verschwinden gebracht Die Temperatur fiel ab und blieb auch meist nach Aussetzen des Mittels niedrig Besonders wichtig erscheint die Wirkung auf die Influenzabazillen, da diese, vor allem kombiniert mit hämolytischen Streptokokken, besonders toxisch wirken

Bei fieberhafter mischinfizierter Lungentuberkulose ist also ein Versuch mit S P Behandlung durchaus anzuraten, er fuhrt in manchen Fällen zur Besserung bei welchen vorher Pyramidon mehr oder weniger versagt hatte

Forster (Berlin) sah dementsprechend in mehreren Fallen von starken Nachtschweißen bei Phthisikern schlagartiges Aufhoren nach S P

Erfolge mit einer lokalen S Th Behandlung bei tuberkulosen Fisteln berichtete Wildbolz Die Beobachtung entspricht den experimentellen Befunden von Domagk nach denen S Th eine wesentlich bessere Wirkung gegenuber Tbc Bazillen entfaltet als andere Sulfonamide wie z B P A S P u a

Eine Allgemeininfektion durch **Bac pyozyaneus** konnten Steward und Bates (Worchester) nach 10tagiger S A Behandlung heilen in Harn und Stuhl waren Pyozyaneus gewachsen, das Serum agglutinierte entsprechend Wie bekannt kann der Pyozyaneus recht bösartige septische Prozesse teils mit Endokarditis, teils unter dem Bild eines Typhus mit Leukopenie und Hauteruptionen auslösen

Eine durch **Enterokokken** bedingte Endokarditis konnte Grógler nicht nennenswert mit Prontosiltherapie beeinflussen, dagegen sah Heinsen bei einem Kranken mit linksseitiger Epididymitis leichter Orchitis und Prostatitis, bei dem zunachst an eine Urogenitaltuberkulose gedacht worden war, nach intensiver Prontosilbehandlung (3mal taglich 2 Tabletten und je 5 ccm i m) das Fieber nach 2 Tagen schlagartig abfallen, Schwellung von Nebenhoden und Hoden gingen rasch zuruck, es erfolgte Heilung

Bei der experimentellen **Pest** von Ratten und Mäusen prufte Schütze die Wirkung verschiedener S A Praparate, M and B 693 erwies sich als wirksamstes Mittel Unter 6 Fallen von Beulenpest

mit hoher Virulenz der Erreger konnte I A Carman 3 Fälle durch Injektion von 2,5—3 ccm Prontosil solubile heilen Vine behandelte 3 Pestfälle mit kleinen Dosen Prontosil solubile, sie genasen Versuche von Sokhey und Dikshit in Bombay an weißen Mäusen ergaben daß Sulfathiazol, zur Zeit der Infektion oder 24 Stunden später verabreicht, 80% der pestinfizierten Mäuse schützt Mit dem betreffenden Peststamm kam es sonst in 100% 48—72 Stunden nach der Infektion zur Septikämie In seiner Schutzwirkung war S Th dem S P durchaus überlegen, „es wirkte mindestens ebenso ja noch viel sicherer als Pestserum"

Girard fand bei Meerschweinchen S P (Dagénan) am wirksamsten es beeinflußte auch die pulmonale Form der Pestinfektion Praktische Erfahrungen beim Menschen in Madagaskar erwiesen 1162 F dem Dagénan noch etwas überlegen Girard glaubt durch eine Kombination von P A mit Pestserum vielleicht eine Senkung der Mortalitätsziffern der Pest zu erzielen, die pulmonalen und septikämischen Formen werden aber praktisch immer noch unheilbar sein

Bei der mit der Pest einigermaßen verwandten Erkrankung der **Tularämie** zeigte nach Fuhs (Wien) die Chemotherapie weder mit Trypaflavin noch mit den S.A Verbindungen Prontosil oder Uliron einen merklichen therapeutischen Einfluß

Einfluß auf die **Maserninfektion** selbst scheint durch S A nicht ausgeübt zu werden Anderson (Glasgow) sah unter 125 Fällen nur ganz geringe Unterschiede zwischen Behandelten und Unbehandelten und bezeichnet den Nutzen als fraglich Wie oben (S 342) schon angeführt, kann allerdings S A prophylaktisch und therapeutisch gegen Masernpneumonie und Bronchopneumonie erfolgreich benutzt werden

Über die erfolgreiche Behandlung einer durch Gelbsucht und Bronchialasthma komplizierten infektiösen Mononukleose mit P A per os und Prontosil i m berichtet Bernreiter

Bei **Parotitis epidemica** (Mumps) hatte Kaestle mit Prontosil rubrum durchschlagende Erfolge Rascher Fieberabfall, Rückgang von Schwellung, Spannung und Empfindlichkeit der Drüse keine Komplikationen Die Dosis war bei Vierjährigen 4mal täglich 1/4, bei Sechs und Zehnjährigen 3—4mal täglich 1/ Tablette zu 0 3 g

Ich selbst habe im letzten Jahr sowohl von Prontosil als von S P bei Mumps, vor allem auch bei Mumpsorchitis rasche Fieberfreiheit und Rückgang der Schmerzen gesehen Wahrscheinlich handelt es sich auch hier in erster Linie um eine Beeinflussung der Mischinfektion

Bei **Keuchhusten** schreibt Cruickshank auf Grund experimentteller Ergebnisse dem Prontosil eine günstige Wirkung zu Whitby zitiert gute therapeutische Erfahrungen von Groß Cooper und Lewis

Watson, Schwentker und Fetherston glauben auf Grund großer eigener Beobachtungen, die Prophylaxe mit Sulfapyrimidin (Debenal Pyrimal) empfehlen zu können (1 g täglich) Wolff Roßbach berichtet über die Anwendung des Tibatin bei allen Komplikationen des Scharlachs Es wurde eine günstige Beeinflussung des septischen und toxischen Scharlachs beobachtet Bei Ohrenkomplikationen tritt nach Tibatininjektionen ein leichterer Verlauf ein Tibatin wirkte günstig bei Scharlachnephritis und enzephalitis, ebenso bei akuten Lymphknotenschwellungen, bei Wundscharlach, besonders aber bei Scharlach nach Entbindung und dann bei Mischinfektionen Rheumatoide blieben offenbar unbeeinflußt

Bei **Milzbrand** sah Dorffel (Halle) in 2 Fällen raschen Rückgang der entzündlichen Erscheinungen an der Haut unter Prontosilverabreichung Der erste Fall erhielt gleichzeitig auch Milzbrandserum Es handelte sich um Infektionen am Unterarm bzw Unterschenkel Dorffel hebt selbst hervor, daß der Hautmilzbrand auch ohne eingreifende Behandlung nach einigen Tagen abklingen und später aus heilen kann Vielleicht ist auch hier eine kombinierte Wirkung von spezifischem Serum und Chemotherapie besonders angezeigt Ferenczi (Ungarn) hatte sehr günstige Erfolge mit „Deseptyl“ (entsprechend dem P A), täglich eine Injektion 10—15 ccm i v und 3mal täglich 2 Tabletten per os bis zur Genesung 3 Fälle hatten Milzbrandpusteln am Unterarm, einer am Nacken Der 3 und 4 Fall waren sehr ausgedehnt, der klinische Befund schwer Es erfolgte bald Fieberabfall und Heilung

Sulfamethylthiazol wurde als Hilfsheilmittel bei Milzbrand von v Borde und Nagy (Klausenburg) erfolgreich verwendet 6 Fälle von Pustula maligna und 2 Fälle von sehr schwerem Ödema malignum erhielten ohne weitere Maßnahme 2 Ultraseptylstoße (5 Tage lang 3mal 2 und weiter 3mal 1 Tablette) Lokal empfehlen sich Umschläge mit amerikanischer gelber Vaseline, welcher 10% Ultraseptylpuder zugesetzt sind Alle diese Kranken heilten ohne jede Komplikation in kurzer Zeit die Entfieberung erfolgte vom 2 Tag an, desgleichen die Abnahme des Ödems

Nach Peyer ist Cibazol dem Schweinerotlaufserum und jeder lokalen Therapie beim **Schweinerotlauf des Menschen** (Erysipeloid) weit überlegen, es wirkte in Tablettenform in vier solchen Fällen von denen sich drei von der Berührung rotlaufkranker Schweine herleiteten eklatant

Über einen Kranken mit schwerer **Poliomyelitis**, welcher unter Ulironstoßbehandlung ausheilte, hat Ohnsorge (Münster) berichtet, zugleich über erfolgreiche Behandlung von je 2 Kranken mit Wurzelneuritis, mit otogenen meningitischen Erscheinungen und über einen Kranken mit chronischer Meningitis

Bei einem Fall von Rabies wandten Hart und Evans S.A. 2 Tage vor dem Tod — begreiflicherweise! — ohne Erfolg an.

Die bisherigen Mitteilungen über Prontosilbehandlung der Lymphogranulomatose (**Hodgkinsche Krankheit**) lauten noch nicht sehr überzeugend. Bingold sah nach sehr großen Dosen Prontosil bei einem Kranken Fieberfreiheit und Gewichtszunahme. Die Beobachtungszeit war aber zu kurz, um zwischen Spontanremission und Heilwirkung zu unterscheiden. Held sah nach sehr großen Dosen Prontosil sämtliche granulomatösen Tumoren breiig flüssig erweichen; später wurde Röntgenbestrahlung angeschlossen, nach einem Jahr starb der Kranke. Die Sektion ergab ausgedehnte Lymphogranulomatose, so daß man nicht gerade von einem Erfolg sprechen kann.

Bei der mediastinalen Form eines Morbus Hodgkin, welcher zuvor ohne besonderen Erfolg mit Thoraxröntgenbestrahlungen behandelt worden war, sah ich auffällig günstige Beeinflussung durch Eubasinum.

Ilse B., 20jährige Arbeiterin. 23. III.—2. VIII. 1940. Erkrankte vor etwa 14 Tagen mit Frieren, Fieber bis 39° und Schluckbeschwerden, wird als Grippe eingewiesen und zeigt bei der Aufnahme die Erscheinungen eines akuten Infektes. Im weiteren Verlauf tritt ein Pleuraerguß re. auf. Es besteht ein unregelmäßig remittierendes und zugleich undulierendes Fieber. Im Röntgenbild Verbreiterung des Mediastinums. Positiver Diazo. Hohe Blutsenkung. Da durch das dauernde Fieber große Schwäche und sehr schlechtes Allgemeinbefinden eingetreten, wird ein Versuch mit Eubasin 3mal täglich 0,5 g gemacht. Sofortiger Temperaturabfall und ausgezeichnetes subjektives Befinden. Nach einigen Wochen wird nochmals Eubasin 3mal 0,5 g 9 Tage lang verabreicht. Vor der Eubasintherapie waren Röntgenbestrahlungen des Thorax ohne besonderen Erfolg gemacht worden. Bei der Entlassung war das Hämoglobin von 60% auf 80% angestiegen.

Bei chronischer **ulzeröser Kolitis** beobachtete Collins in 8 Fällen von 11 Fällen eine günstige Anfangswirkung der S.A.-Therapie, Bannick, Brown und Foster hatten bei 12 Fällen, die großenteils röntgenologisch und rektoskopisch gesichert waren, 11mal großen Heilerfolg nach S.A.-Behandlung. Auch Wielenga hat günstig darüber berichtet sowie Herrel. Ich selbst sah bei einer 28jährigen Frau mit mittelschwerer Kolitis auffallende Besserung nach Eubasin (8 Tage lang 3mal täglich 1,0). Die betreffende Pat. entleerte seit über 1 Jahr Blut und Eiter, hatte im Krankenhaus täglich 4—5 blutige Durchfälle, starke sekundäre Anämie (40% Hbg., 3 Mill. Erythroc.). Nach Eubasin erfolgte schlagartige Besserung sowohl des Allgemeinbefindens als der Stühle, rasche Zunahme auf 70% Hgb. sowie des Körpergewichtes.

Sehr befriedigende Ergebnisse hatten Brown und seine Mitarbeiter bei chronisch ulzerativer Colitis, sie behandelten 29 Kranke nur mit Prontosil solubile und 19 gleichzeitig mit Prontosil solubile und Vakzine-Seruminjektion.

Bei verschiedenen infektiösen Darmstörungen beim Kind gab Rossi Sulfaguanidin mit Erfolg.

Lamers hatte 1937 schon einige Fälle von **Herpes zoster** mit Prontosil äußerlich (gelöst in Azetonalkohol) sowie peroral (3mal täglich 1 Tablette) auffallend rasch geheilt, inzwischen konnte er bei 3 weiteren Fällen dieses Ergebnis bestätigen Auch Liebhardt hatte bei 4 Fällen von akutem typischem Herpes zoster mit Prontosil per oral verblüffenden Erfolg, obwohl 2 Kranke über 40 Jahre alt waren Es wurde ohne Antineuralgica Schmerzlosigkeit erreicht, das Krankheitsgefuhl war sehr gering, die Arbeitsunfahigkeit nur kurzdauernd. In 8—14 Tagen heilten die Blaschen ohne weitere Behandlung ab

In ½ Dutzend von Herpes zoster Fallen habe ich im letzten Jahr S P meist mit gutem, oft mit sofortigem Erfolg angewandt Es handelt sich auch hierbei in der Hauptsache wohl um eine Beeinflussung der Mischinfektion

Hasselmann (Manila) bewahrte sich bei hartnäckigen Neuralgien nach Herpes zoster manchmal ausgezeichnet Albucid, etwa 2mal taglich 20 ccm i v

Überzeugende Wirkung des Prontosil auf den Verlauf der **Pockenerkrankung** beobachteten Hinojar und Corvacho, welche 151 Kranke bei einer in Zaragoza ausgebrochenen Pockenepidemie behandelten. Bei 101 Kranken war nur das Prontosil allein imstande, die Letalitatsziffer herabzusetzen, die Bildung von Hautabszessen und Phlegmonen zu verhindern, desgleichen auch die Entstehung entstellender Narben Verabreicht wurden in kurzen Stößen einige Tage lang täglich 8—10 Tabletten Prontosil rubrum zu 0,5 per os, in einem Teil der Fälle dazu noch Prontosil solubile intramuskular Die Sterblichkeit unter den so behandelten Kranken betrug nur 6% *Kein einziger* Kranker der von Anfang an mit Prontosil behandelt worden war, starb! Die Autoren wagen noch nicht zu entscheiden, ob es sich um eine spezifische Wirkung auf das Pockenvirus handelt

Auch McCammon sah bei fruhzeitiger Anwendung von SA günstigen Verlauf der Pockeninfektion Während bei 3 symptomatisch mit Fiebermitteln Behandelten typische Pocken auftraten, schien bei 4 S A Behandelten die Eruption wesentlich gemildert und abgekurzt *Dem Ruckgang des Fiebers und der Initialsymptome folgte unmittelbar* die Genesung, so daß die S A behandelten Pockenkranken etwa eine Woche früher arbeitsfahig wurden als die anderen Ob auch nach Auftreten der Eruption S A wirksam ist, laßt sich noch nicht entscheiden

Bei **Melkerknoten** erzielte Nagell in 7 Fällen durch dreimal 2 Tabletten Albucid Heilung innerhalb von 3 Tagen

Mehrfach sah ich bei **Varizellen,** die als Hautinfektion vom ersten *Tage an beobachtet werden konnten, sehr rasche Entfieberung* nach Verabreichung von Prontosil bzw von S P

Eine auffallende Beeinflussung des **Vakzinationsprozesses** erfolgt durch Prontosil Nach v. Koßler zeigten unter 20 Kindern, die Prontosil bekamen und geimpft wurden, 8 überhaupt keine Impfreaktion und 4 abgeschwächte Reaktion mit Knötchen ohne Area Wurde Prontosil 24 bzw 48 Stunden nach Impfung gegeben, so war die Impfreaktion zeitlich verzögert, nach 48 Stunden hatte Prontosil keinen Einfluß

Bei ulzerierten **Orientbeulen** führte Aufstreuen von S P u Ulironpulver nach Akrawi rasch zur Heilung

7) Patienten mit ulzeröser Hautleishmaniose wurden nach Reinigung der Ulzera mit NaCl Lösung durch Aufstreuen von Sulfapyridin oder Ulironpuder behandelt 37 7% wurden in spätestens 15 Tagen insgesamt 63% innerhalb 1 Monats geheilt, ein Ergebnis das eindeutig die Erfolge anderer Behandlungsformen übertrifft. Nach der Schnelligkeit der Heilung beurteilt, scheint das Mittel nicht bloß durch Unterdrückung von Sekundärinfektionen zu wirken Ein Vorzug dieser Methode ist, daß kein Gewebe zerstört und infolgedessen eine gute Narbe erzeugt wird

Bei Maul und Klauenseucheinfektionen des Menschen glaubt Wagenbichler in 2 Fällen durch Prontosil Erfolge erzielt zu haben

Bei **wolhynischem Fünftagefieber** wurden von Pechtel u Magerl gute Wirkungen von Eubasin mitgeteilt, bei **Fleckfieber** berichteten Michel u Correia Erfolge mit Prontosil, Célice mit Sulfathiazol Leider hat die günstige Wirkung der S A bei Fünftagefieber und Fleckfieber durch die ausgedehnten Erfahrungen dieses Krieges nicht bestätigt werden können, so daß von Versuchen einer S A Behandlung dieser Krankheiten abgeraten werden muß

Bei einem Fall von **Psittakose** sah Woenckhaus mit Prontosil solubile günstige Wirkung

Nach den experimentellen Ergebnissen von Climenko, Crossley und Northey scheint eine Einwirkung von Disulfanilamid (entsprechend Uliron C) auf das **Influenzavirus** nachgewiesen zu sein Es wäre also möglich diese Ergebnisse auch auf den Menschen zu übertragen

Ob das eigentliche **Grippevirus** einer S A Behandlung zugänglich ist ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden Die letzten Jahre gaben kaum Gelegenheit zur Beobachtung schwerer echter Grippeinfektion Ein Versuch ist immerhin zu empfehlen Da bei den großen Influenzaepidemien 1890/92 und nach dem Weltkrieg 1914/18 die sekundären Streptokokken Pneumokokken und Staphylokokken Infektionen die Mehrzahl der Todesfälle herbeiführten darf man hoffen daß bei künftigen Influenzaepidemien durch S A Anwendung die Zahl der Todesfälle wesentlich herabgesetzt werden kann Sigg empfahl neuerdings S Th zur Behandlung von Grippe Angina lacunaris und Otitis media Auch bei Fällen die vorher ohne sichtbare

Wirkung mit anderen Mitteln behandelt wurden, trat regelmäßig fast stets kritische Entfieberung in durchschnittlich 48 Stunden ein mit rascher Besserung des Allgemeinbefindens

Daß bei den sog grippalen Infekten und Grippebronchopneumonien, besonders bei Kindern, durch S P häufig hervorragende Resultate erzielt werden können, ist schon an anderer Stelle mitgeteilt worden

Die Prognose der **Influenzabazillen („Pfeiffer")Meningitis** gilt insgemein als sehr schlecht Die Krankheit befällt in erster Linie das Kindesalter und verläuft dann fast ausnahmslos tödlich

Gewecke erwähnt eine Reihe von Sammelstatistiken über Influenzabazillenmeningitis, z B die von Needles 1932 über 302 Fälle, und stellte selbst aus der deutschen Literatur 37 Fälle zusammen, außer den Erwachsenen starben alle Erkrankten Er selbst teilt 4 tödlich verlaufende Fälle bei Kleinkindern mit, ohne daß S A Behandlung *in diesen Fällen stattgefunden hätte*

Koller berichtet, daß im Kinderspital Zürich (1918—1934) 31 solche Fälle beobachtet wurden, die sämtlich starben

Bei einem Erwachsenen stellte sich im Rahmen einer Grippeepidemie eine Influenzabazillenmeningitis ein der trübe Liquor ergab Reinkultur von Pfeifferschen Influenzabazillen Neben entlastenden Punktionen und Luftnachfüllung wurden 5 ccm Prontosil intralumbal injiziert, 3 Tage später war der Liquor zum erstenmal klar und kulturell steril doch war schon vorher klinisch eine leichte Besserung festzustellen Langsame Heilung

Eldahl sah gute Wirkung von Sulfanilamid bei Meningitis durch Pfeiffersche Bazillen Im Blegdamhospital (Kopenhagen) wurden 1928—1938 28 Fälle von Pfeiffer Meningitis (nur bei Kindern) behandelt 1 Fall im Jahre 1920 heilte spontan aus — ein sehr seltenes Ereignis Bei Streptamidbehandlung (= P A) heilten von 3 Kindern 2 völlig aus, das dritte besonders schwerkranke besserte sich vorübergehend, starb aber dann Die Streptamidlösung wurde sowohl intralumbal (5—20 ccm) als auch intravenös (100 ccm täglich) bis zur Besserung, dann in größeren Intervallen gegeben Auch Wigers sah Heilung einer Influenzabazillenmeningitis bei einem zweijährigen Kind, welches polyvalentes Grippeserum, Prontosil und Omnadin erhalten hatte, den Hauptanteil des Erfolges schreibt er allerdings den häufigen Lumbalpunktionen zu

Berkenhoff (Hamburg) hat 1938 über einen 50jährigen Eisenbahnarbeiter mit Influenzabazillenmeningitis berichtet, bei welchem durch dauernde Lumbalpunktionen und intravenöse Gaben von Prontosil eine Besserung erzielt wurde Hamilton und Neff konnten bei einem 2jährigen Mädchen prompten Erfolg und rasche Heilung verzeichnen Auch Whitby berichtet über eine Heilung mit S P Dagegen hatten Lawrence owie Barnett und Mitarbeiter in 3 Fällen von Influenzabazillenmeningitis mit Sulfapyridin keinen Erfolg

Frindte behandelte ein 3½jähriges, a[illegible] rankheitstag mit Influenzabazillenmeningitis aufgenommenes [illegible] nen gleichzeitig mit großen Dosen von Albucid i l, i v und per[illegible]al sowie mit Prontosil und Meningokokkenserum i m und einer Bluttransfusion Am 6 Tag war der Liquor klar und enthielt keine Erreger, Druck normal [illegible] 10 Tag war das Kind genesen und erwies sich bei Nachunter[illegible]ung nach ¾ Jahren als völlig gesund

Ein 21jähriger Kranker mit Influenzabazillenmeningitis, über welchen Gebauer und Rating (Breslau) berichten erhielt zunächst Prontosil rubrum und als nach 8 Tagen keine Besserung eintrat, lumbale Spülung und 10 ccm einer 1,25%igen Prontosillösung i l daraufhin entscheidende Besserung und Heilung

Mit *Cibazol* (zunächst 5 ccm i m, dann 6—8 g täglich per os) sah Trachsler (Zürich) außer 7 schweren Fällen von Meningitis epid auch 2 Kranke mit Infl Bac meningitis ausheilen

Mackenzie, Page u Ward behandelten 3 Fälle von Influenzabazillenmeningitis mit S.A resp S P ohne Erfolg Bei allen trat der Tod nach 14 Tagen ein Dagegen sahen Neal Appelbaum und Jackson unter S P Behandlung bei 30 Fällen von Pneumokokkenmeningitis 10mal und bei 29 Fällen von Influenzabazillenmeningitis 14mal Heilung

McLean und Mitarbeiter gaben einem 2½jährigen Negerkind, das am 5 Tag mit hohem Fieber, Kernig und Stupor eingeliefert wurde (aus Liquor Bac Pfeiffer gezüchtet) S P insgesamt 9 g in 12 Tagen Ab 9 Tag war der Liquor steril Heilung

Gernez u Huriez behandelten einen Meningitiskranken dessen Liquor gramnegative, in der Kultur nicht züchtbare Coccobazillen enthielt mit anfangs 2 g S P weiterhin mit täglich 4 g 1162 F (Prontalbin), zunächst wesentliche Besserung und Klärung des Liquors, dann wieder Rückfall mit Fieberanstieg stärkeren meningitischen Symptomen und Trübung des Liquors Jetzt ließen sich auch Pfeiffersche Bazillen aus dem Liquor kulturell nachweisen Patient erhielt weiterhin täglich 4 g 1162 F per os und außerdem 9mal nach vorhergehender Entleerung von etwa 25 ccm Liquor eine intralumbale Injektion von je 20 ccm einer 0 85%igen Lösung von 1162 F Es kam daraufhin zur Heilung

Ahrens berichtet daß in der Kölner Kinderklinik in den letzten 2½ Jahren 14 Kinder behandelt wurden die an Influenzabazillenmeningitis erkrankt waren Es wurden 3 vollständig und 1 mit Ertaubung geheilt Sie standen im Alter von 2 4 und 7 Jahren und wurden zwischen dem 2 und 3 Krankheitstag der Behandlung zugeführt Außer häufigen Lumbalpunktionen wurden Präparate der Sulfonamidreihe gegeben und zwar 0 2 g pro Kilogramm Körper

gewicht, teils i v, teils per os Dabei zeigte sich in einem Falle die kombinierte intravenose und perorale Verabfolgung von Sulfathiazol den anderen Praparaten, was Schnelligkeit der Heilung anbetraf, uberlegen

Grob (Zurich) konnte 2 Falle von Pfeiffer Meningitis mit S Th heilen, daneben wurden Bluttransfusionen und gehaufte Lumbal punktionen ausgefuhrt Ramon u Moir konnten von 4 mit S P behandelten Pfeifferbazillen Meningitiden 2 heilen, von denen besonders ein Fall bemerkenswert ist bei dem es sich um ein Kind von 10 Monaten handelte In diesem Alter sind Spontanheilungen nicht bekannt Es werden hohe Dosierungen empfohlen, mindestens 3 g innerhalb von 24 Stunden Zu haufige Lumbalpunktionen sollen vermieden werden wegen der Gefahr einer zu starken Verdünnung der Sulfonamidkonzentration im Liquor

Auch Meningitiden durch seltenere Erreger sind schon durch S A geheilt worden Chevrel und Mitarbeiter sahen je einen Fall von Meningitis cerebrospinalis durch Dipl crassus und Dip flavus I, bei welchen bisher die Letalitat 68 bzw 50% betrug, ausheilen, Wilsdon und Gibson eine Meningitis durch Salmonella Typ London, die betreffende 64 jahrige Kranke starb allerdings nach Besserung der Meningitis an Pneumonie

Schließlich ist auch noch bei einer Protozoenerkrankung, der akuten **Malaria**, die Wirksamkeit des Prontosil empfohlen worden, z B von Diaz de Leon sowie von van der Wielen Menk und Mohr konnten am Hamburger Tropeninstitut bei 10 Fallen diese gunstigen Erfahrungen nicht bestatigen, jedenfalls kann das Prontosil die anderen Malariamittel Chinin, Atebrin usw nicht ersetzen Zu der gleichen Schlußfolgerung gelangt Niven auf Grund von 80 Fällen akuter Malaria, die Prontosilbehandlung erhielten, eine gewisse Wirkung auf die Parasiten, insbesondere auf Plasmodium falciparum, war zu beobachten Die reichen Erfahrungen der letzten Jahre waren bezuglich der S A Wirkung bei Malaria vollig negativ

Literatur

Ahrens H Sitzung des Vereins Rheinisch Westfälischer Kinderärzte Köln, 25 Mai 1941

Akrawi, S Trop Med a Hyg **43** 4—6 (1940) — Trop Dis Bull **37** 779 (1940)

Anderson Thomas Brit med J **1939** Nr 4083 716

Bär F Z Immunforsch **97** 345 (1940)

Ballon und Goldbloom Zit in Mercks Jahresbericht fur 1938

Bannick Brown und Foster J amer med Assoc **111** 770 (1938)

Berkenhoff W Nordd Ärzteblatt **1938** 282

v Berde Nagy Dermat Wschr **114** 272 (1942)

Bernreiter Kansas Med Sci. 39 513 (1938)
Bingold K. Münch med Wschr 1935 872
Birkhaug Brit. med J 1939 Nr 4096 54
Botteri A und P Sokolic Schweiz med Wschr 1941 1 15
Brillinger Zbl. Hautkrkh. 58 514 (1938)
Brown und Mitarbeiter Ann int. Med. 13 700 (1939)
Buttle Trans roy Soc trop Med Lond 35 141 (1939)
Carman Prescriber 1938 254
McCammon J amer med Assoc 112 1056 (1939)
Célice und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris III 56 443—448 (1940)
Climenko Crossley und Northey J of Pharmacol 67 Nr 2 (1939)
Chevrel Bull soc méd Hôp Paris III 56 672 (1940)
Collins Zit. bei Long und Bliss The clinical use of Sulfonamide New York Macmillan Comp 1939
Correia Portugal Med. 1938 469
Cosgrove Amer J Ophthalm 1940 VIII
Cruickshank Lancet 1938 II 310
Detweiler und Mitarbeiter Arch int. Med 65 1144 (1940)
Dobson Holman und Cutting J amer med Assoc 116 272 (1941)
Dörffel Dtsch. med Wschr 1940 II 827
Dorling und Eckhoff J amer med Assoc 116 898 (1941)
Eldahl A. Ugeskr Laeg (dän) 101 881
Ferenczi Dtsch. med Wschr 1940 I 435
Forster E. Münch. med. Wschr 1940 1555
Frindte Edith Med Klin 1940 1436
Fuhs H. Ther Gegenw 1941 1
Gänsslen Dtsch med Wschr 1941 458
Gebauer und Rating Münch. med Wschr 1940 II 1293
Gernez und Huriez Presse méd. 1940 II 740
Gewecke Dtsch med. Wschr 1940 704
Girard G Bull Soc Path. exot. Paris 34 37 (1941)
Grasreiner Med Welt 1938 1941
Grögler Dtsch. Arch. klin Med 180 153 (1937)
Grob Arch für Kinderheilkunde 124 59 (1941)
Hanke Der dtsch Militärarzt 1941 149
Harley Amer J Ophthalm 1940 VI.
Hasselmann Münch med Wschr 1941 547
Heinemann Schweiz med Wschr 1937 1272
Heinsen Dtsch. med Wschr 1939 995
Held Z klin Med 130 247
Herfeld Med. Welt 1941 483
Herzog Münch med Wschr 1919 121
Hinojar und Corvacho Arch Schiffs u. Tropenkrankh 1940 343
Hruszek Dermat. Wschr 108 162 (1939)
Hsiä Dtsch med Wschr 1941 324
Jewell J amer med Assoc 114 1418 (1940)
Kaestle Münch. med Wschr 1940 454.
Kirk und Mitarbeiter Lancet 1938 994 Nature (Lond) 143 77 (1939)
Klotzbücher Med Klin 1940 1364

Koller, F Schweiz med Wschr 1938 I 91
v Koßler Wien klin Wschr 1940 243
Lamers Münch. med Wschr 1938 700
Liebhardt Med. Welt 1939 895
Lindner Münch med Wschr 1941 543
Linser Dermat Wschr 1938 342
Loe J amer med Assoc 111 1371 (1938)
Löhe Berlin 17 I 1940 Ref Med Klin 1940 150
Luo und Chang Chin med J 58 512 (1940)
Mackenzie Page und Ward Lancet 1940 I 785
McLean und Mitarbeiter Ann int. Med 14 331 (1940)
Magerl Münch med Wschr 1941 II 711
Meisner Münch med Wschr 1941 1147 1942 192
Menk W und W Mohr Arch Schiffs u. Tropenhyg 43 117 (1939)
Meyer und Amtmann J amer med. Assoc 113 1641 (1939)
Michel und Michel Lauriat Bull Soc Méd mil franç 1938
Miller und Fell J amer med. Assoc 112 731 (1939)
Nagell Dtsch Mil Arzt 1941 Nr 7
Neal Appelbaum und Jackson J amer med Assoc 115 2055 (1940)
Needles J amer med Assoc 99 1342 (1932)
Newman J of Immun 38 377 (1940)
Nickusch R Der dtsch. Mil Arzt 1941 Nr 6 361
Niven J C Trans roy Soc trop Med Lond 32 413 (1938)
Oberreit Zbl. Hautkrkh. 58 514 (1938)
Ohnsorge Dtsch Militärarzt 1939 242
Pechtel Med Klin 1940 1331
Peyer Schweiz med Wschr 1941 I 159
Pfaffenbichler Wien klin Wschr 1938 1193
Pfalzgraf Münch med Wschr 1941 399
Poleff Presse Médicale 1940 Nr 20
Ramon und A. Moir Lancet 244 556 (1943)
Roch R J und J Neeser Bull Soc méd Hôp Paris 55 888 (1939)
Rossi Schweiz med Wschr 1944 S 279
Sako und Mitarbeiter J amer med Assoc 111 995 (1936)
Scherber Wien Laryngol Ges 1937
Schmidt M Dtsch med Wschr 1941 760
Schmidt W Fortschr d Ther 1942 Nr 1
Schreiber Dermat. Wschr 1938 341
Schütze Harry Lancet 1939 I 266
Scissemova Ref Münch med Wschr 1941 508
Sigg, K. Schweiz med Wschr 1941 935
Simon Ther Gegenw 1941 142
Sokhey und Dikshit Lancet 1940 I 1040
Solomon, S J J amer med Assoc 115 1527 (1940)
Spearman und Vandevere J amer med Assoc 113 Nr 20 (1939)
Stangl Wien klin Wschr 1941 568
Steward W und T Bates Lancet 1939 236 820
Ström Acta paediatr (Stockh.) 23 333 (1939)
Thomsen Ugeskr Laeg (dän) 1940 779

Tonack Kinderärztl Praxis 1940 93
Trachsler Schweiz med Wschr 1941 Nr 24
Unshelm Med. Welt 1937 660
Varmfält Nord Med. 9 103 (1941)
Vine Journ Royal Army Med. Corps 71 382 (1938)
Wagenbichler Wien klin Wschr 1943 648
Watson Schwentker Fetherston J A.M A 122 730 (1943)
Whitby Lancet 1938 II 1038
Wielenga K. Nederl Tijd chr Geneesk. 1939 540
Wigers Nord. med Ark. (schwed.) 1 919
Wildbolz Beitr zur Klin d Tbc 97 84 (1941) Schweiz med Wschr 1943 639
Wönckhaus Med Klin 1938 1033
Wolff Roßbach Dtsch. med. Wschr 1943 334
Übrige Literatur bei Wurm Dtsch. med. Wschr 1940 74
Zander Dtsch. med Wschr 1919 1180
Zederbauer Wien. klin. Wschr 1939 409

XVIII Wirkungsweise und Nebenerscheinungen

a) Auf die mannigfachen Versuche die WIRKUNGSWEISE der Sulfonamide auf infektiöse Prozesse des menschlichen Körpers zu erklaren, soll hier nicht weiter eingegangen werden Eine ausgezeichnete Übersicht über Nachweis Resorption und Ausscheidung der wichtigsten neueren Sulfonamidverbindungen findet sich in der Monographie von Kimmig Vielmehr seien vor Besprechung der Nebenwirkungen nur einige Punkte erörtert, die dem Kliniker bei der praktischen Anwendung der S.A auffallen

Zunachst einmal die Frage, wie rasch die Absorption der einzelnen Mittel bei der verschiedenartigen Zufuhr erfolgt Ganz allgemein ist zu sagen daß fur die allermeisten Falle die orale Zufuhr völlig ausreicht und daß nur in ganz bestimmten Fallen wenn z B sehr rasch ein möglichst hoher Blutspiegel erreicht werden soll die intravenöse oder auch intramuskuläre Einverleibung vorzuziehen ist Ganz gewiß ist es wunschenswert bei zahlreichen Infektionen einen nicht zu niedrigen Blutspiegel fur längere Zeit zu unterhalten ebenso bei Meningitis einen entsprechenden Liquorspiegel Es ist auch sicher sehr lehrreich die Höhe dieses Spiegels in Blut und Liquor fortlaufend zu bestimmen wie das an vielen Orten und in zahlreichen Arbeiten gemacht wurde Beispiele dafur gibt Abbildung 9 Fur die praktische Verwendung kann man in den meisten ja beinahe in allen Fallen davon absehen Wie schon mehrfach an verschiedenen Stellen hervorgehoben wurde gehen klinische Wirkung und Höhe des Blut bzw Liquorspiegels durchaus nicht parallel Ein verhaltnismäßig großer Teil der zugefuhrten S A Körper wird im Urin wieder ausgeschieden nach Strauß

und Mitarbeitern S Th besonders rasch Die Aufsaugung vom Rektum aus erfolgt bei Prontalbin ziemlich gut, bei S P und S Th weniger vollstandig Die im Blut resorbierten Sulfonamide werden durch dessen Albumine transportiert, wie **Bennhold** zuerst, spater auch **Schonholzer** fur das Prontosil rubrum nachwiesen, ein Wandern mit den Globulinen ist im Kataphoreseversuch nicht zu beobachten ebensowenig eine Bindung an die weißen Elemente — der Eiter bei Prontosilbehandelten ist nicht rot gefarbt Die Verteilung auf Blut plasma und rote Blutkorperchen ist nach **Strauß** und Mitarbeitern eine verschiedene P A hauptsächlich in den roten Blutkorperchen, S P gleichmaßig im Blutplasma und roten Blutkörperchen S Th und S Methyl Thiazol hauptsachlich im Plasma Sie fanden auch die Konzentration in Korperflussigkeiten und Organen von 19 wahrend der Behandlung Verstorbenen sehr wechselnd, dieselbe war in der Galle hoher, im Liquor niedriger als im Blut S P und S Th erschienen in der Niere hoher konzentriert als im Blut und anderen Organen Auch in das menschliche Perikard tritt S A uber **Nathanson** (Los Angeles) stellte bei einem Kranken mit Perikardialexsudat 60 bzw 90 Minuten nach i v Injektion von 3 g S P einen Blutspiegel von je 6 mg im Perikardialexsudat von 1,9 bzw 2,3 mg% fest Ein zweiter Kranker, der in 5 Tagen 22 g S Th peroral erhielt, zeigte in der Peri kardialflussigkeit einen Spiegel von 4,7 mg%, im Blut von 4,8 mg% Derselbe Kranke hatte nach 10 5 g Sulfanilamid per os in 4 Tagen im Blut wie im Perikardexsudat einen Spiegel von je 4 mg%

Nach H **Bauer** (Munchen) geht das Prontosil als roter Farbstoff niemals in einen Pleuraerguß uber wogegen sich das P A im Pleura erguß in etwas niedriger Konzentration als im Blut nachweisen laßt Wird umgekehrt Prontosil nur intrapleural verabreicht, so kann es ebenso wie Trypanblau und Kongorot in der Blutbahn und im Urin nachgewiesen werden Prontosil rubrum und sol werden im Korper teils zu Sulfanilamid abgebaut, ein anderer Teil wird unverandert aus geschieden Das Konzentrationsgefalle Pleurahohle—Blutbahn bleibt durch den schnellen Transport immer maximal wahrend das Gefälle umgekehrt mit der Mengenzunahme des betreffenden Stoffes im Pleuraraum zunehmend geringer wird P A und Prontosil kann also bei Pleuritisfallen therapeutisch verwendet werden

Daß eine Reihe von „Versagern" *der Chemotherapie* dadurch Er klarung findet, daß entweder das Mittel uberhaupt nicht an den Krank heitsherd oder nicht in genugender Konzentration dahin gelangen kann, oder daß eine Infektion mit Erregern vorliegt, auf welche das betreffende Mittel nicht wirkt, ist in den vorangegangenen klinischen Kapiteln oftmals hervorgehoben worden

Manche Versager beruhen vielleicht auch auf dem Phänomen der

Sulfamidblockade wie Germain und Mitarbeiter bei einem Fall von schwerer Pneumokokkenmeningitis beobachten konnten, wahrscheinlich erfolgt die Blockierung des peroral und intralumbal zugeführten Sulfamids vor allem in der Leber

Durch Para Amino Benzoesäure wird die Wirkung von S A Korpern gehemmt nach Strauß und Mitarbeitern (Boston) am stärksten von P A weniger von S P, am schwächsten von S Th Die Wirkung von S P auf Pneumokokken konnte durch Zugabe einer bestimmten Para Amino Benzoesäure-Konzentration vollständig beseitigt werden Ebenso wurde nach Einnahme desselben im biologischen Versuch Sulfonamid unwirksam Die toxischen Nebenwirkungen von S Th waren durch Gaben von p A B nicht zum Verschwinden zu bringen (Strauß und Finland vergl auch S 116—122)

Nach Marx zeigt die Eubasinbehandlung der Pneumonie die seltsame Erscheinung, daß die Infektion zunachst noch fortschreitet obwohl die führenden Zeichen der Infektionskrankheit wie Fieber Leukozytose und Tachykardie schon im Ruckgang befindlich oder verschwunden sind Vielleicht ergibt sich daraus die Notwendigkeit manche Anschauungen über Fieber und Heilfieber uber den Zweck der Pulsbeschleunigung und über den Sinn der Leukozytose zu revidieren Marx glaubt nun daß ein wesentlicher Teil der Sulfonamidwirkung in einer Beeinflussung der zentralnervo en Steuerung des Organismus zu sehen ist — ohne zu bestreiten daß zugleich auch eine direkte Einwirkung auf den Erreger stattfinden kann Dabei erscheint Marx eine ,Spezifitat der *zerebralen Beeinflussung* verschiedener Infektionskrankheiten durchaus vorstellbar Er glaubt auch daß die toxischen Zeichen der S A Wirkung ausnahmslos durch eine Beeinflussung des Zentralnervensystems zustande kommt (Übelkeit Erbrechen Schwindel) Die vegetativen Zentren des Zwischenhirns bestimmen maßgeblich den Verlauf der Infektionskrankheit

Ob den verschiedenen Sulfonamiden eine direkte *fiebersenkende Wirkung* zukommt, ist noch umstritten z B zeigt sich bei vielen Fallen von Lungentuberkulose von Pleuritis exsudativa von Gelenkrheumatismus keine offenkundige Beeinflussung des Fiebers Doch hat Nicolai (Breslau) jungst die Wirkung von Sulfapyridin auf kunstliches Fieber bei 7 von 15 Fallen nachgewiesen Er fand eine direkt dampfende Wirkung des S P auf die Höhe des mit Pyrifer kunstlich erzeugten Fiebers in 5 Fällen eine Verzogerung des Temperaturanstiegs und nur 2mal keine deutliche Einwirkung Er nimmt eine zentrale Auslosung nach Marx an Im Gegensatz zu S P zeigte S Th keinerlei wesentliche zentralfiebersenkende Wirkung Eine am Krankenbett unter S Th beobachtete Fiebersenkung konnte also schon Ausdruck der endgultigen Überwindung der Erreger sein, wäh

rend bei S P diese Phase der Heilung überdeckt wird durch die bereits vorher erfolgte zentrale Fiebersenkung

b) Im Gegensatz zu England und Nordamerika, wo sehr viel größere Dosen von S A Derivaten auch auf längere Zeit verabreicht werden, sind bei der jetzt in Deutschland üblichen Dosierung der einzelnen Mittel verhältnismäßig selten **NEBENERSCHEINUNGEN** zu bemerken Meist handelt es sich um leichtere wie Übelkeit und Erbrechen, gelegentlich Hautausschläge, selten nur um schwerere oder lebensgefährliche Erscheinungen

Die beigegebene Tabelle, entnommen einer Arbeit von Gaede, übersetzt aus Long und Mitarbeiter, gibt einen recht anschaulichen Überblick über die toxischen Erscheinungen bei einigen wichtigen S A Derivaten (s S 412, 413)

Vorweg sei bemerkt, daß Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen nicht immer parallel gehen mit der Menge oder Zeitdauer der verabreichten Substanz Es scheint auch, daß neben der individuellen *eine rassemäßig bedingte Empfindlichkeit in Frage kommt*

Am häufigsten sind **Übelkeit und Erbrechen** vor allem nach peroraler Verabreichung von S P, während z B Prontosil, Albucid und S Th vom Magen sehr viel besser ertragen werden Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um eine direkte Wirkung des Mittels auf die Magenschleimhaut, da S P ähnlich wie z B Morphium, nach Leuthardt durch die Magenschleimhaut sowohl aufgenommen als auch wieder ausgeschieden wird Meist allerdings läßt sich durch intravenöse oder rektale Einverleibung der Brechreiz vermeiden Doch nicht in allen Fällen, so daß vielleicht eine zentrale Wirkung des Mittels und damit auch eine zentral ausgelöste Nebenwirkung anzunehmen ist, wie Marx für die Sulfonamide überhaupt annimmt Entsprechende Verabreichung der Tabletten, z B in Schleim angerührt, führt oft noch zum Ziel, oft läßt sich auch das Gefühl der Seekrankheit durch kräftigen Zuspruch beeinflussen

Eine sensibilisierende Wirkung der Sulfonamide auf den Organismus konnte Brieger (Rostock) bei etwa 30—40% von Kindern feststellen, die im Alter von 4—16 Jahren längere Zeit verträgliche Tagesmengen von S.A in einer Scharlach oder Diphtherieheilzeit erhalten hatten Das Exanthem setzte meist um den 8 Applikationstag ein, dauerte 3 Tage, stets begleitet von Temperaturerhöhungen und Beeinträchtigung des subjektiven Befindens Am häufigsten traten Exantheme auf nach Sulfapyridin, weit seltener nach Prontosil S Th und Sulfapyrimidin, nach Albucid, Globucid, Prontalbin und Tibatin konnten bisher noch keine Exantheme beobachtet werden Während des Exanthems stellt sich meist Leukopenie ein bei teilweise absoluter Lymphocytose Läßt man mit Beginn des Exanthems das S A weg

und belastet nach einigen Tagen erneut mit kleinen Dosen (0,125 bis 0,25) des betreffenden S. A., so kommt es zu einer offenbar allergischen sogenannten Zweitreaktion. 4 Stunden nach Einnahme intensives Erythem mit Bauch- und Kopfschmerzen, Temperaturen bis 40°, Leukozytose bis 36000 und Abfall der Lymphozyten bis auf 5—8%. Diese Zeitreaktion ist streng spezifisch nur durch das betreffende vorher verabreichte S. A. auszulösen.

Ein **Arzneifieber** - meist am 7.—10. Tag sich einstellend - muß beachtet werden, da es als Vorbote von Hautausschlägen und Blutstörungen gelegentlich auftritt. Natürlich darf die Diagnose Arzneifieber nur gestellt werden, wenn mit aller Sicherheit andere Ursachen des Fiebers (Exsudat u. a.) auszuschließen sind!

Rudebeck (Helsingborg) unterscheidet 3 Formen des toxischen Fiebers durch S. A.-Körper: ein hektisches, ein remittierendes und ein kontinuierliches Fieber. Die Feststellung ist mitunter schwierig, das toxische Fieber kann gelegentlich auch schon frühzeitig vor Beginn der Wirkung auftreten, es verschwindet nach Aussetzen des Mittels und Zufuhr von reichlicher Flüssigkeit.

Gigon fiel bei Durchsicht einiger hundert Krankengeschichten von S. A.-behandelten Pneumoniefällen auf, daß nicht selten nach Abfall der Temperatur am 14.—18. Krankheitstage eine meist 2—3tägige Temperatursteigerung bis 38 oder 39° — anscheinend ohne Veränderung des physikalischen Lungen- und Herzbefundes und in der Mehrzahl der Fälle ohne weitere Folgen — auftrat. Nicht S. A.-behandelte Pneumoniefälle zeigten diese Temperatursteigerungen nicht, die vielleicht auf allergische Vorgänge zurückzuführen seien.

Dowling u. Abernethy stellten unter 339 mit S. P. behandelten Fällen von Pneumokokkenpneumonie in 9,4% eine sekundäre Fieberzacke fest; in 7 von diesen 32 Fällen war das Fieber offenbar durch das Mittel selbst bedingt. Keiner dieser Kranken mit „drug fever" starb; in einigen Fällen kam es zu einem Rückfall.

Ringel (Wien) weist auf die bisher wenig bekannte und gar nicht beachtete Nebenwirkung der Sulfonamide hin, nämlich das Auftreten regelmäßiger, dem Anscheine nach septischer Temperatursteigerungen mit Schüttelfrösten. Er sah in 6 Fällen nach Prontosil- bzw. Ulirongaben regelmäßig hohen Temperaturanstieg bzw. Schüttelfrost. Jedesmal nach i. m. Injektion von 5 ccm Prontosil reagierte die betr. Patientin — natürlich eine Ärztin! — prompt mit Schüttelfrost und Fieberanstieg. Eine Erklärung dieser merkwürdigen Reaktion ist entweder zu suchen in plötzlichem Freiwerden großer Toxinmengen, die auf das hypothalamische Wärmezentrum erregend wirken. Oder aber es handelt sich mindestens in einigen Fällen, auch hier wie bei der

Toxische Erscheinungen bei Erwachsenen,
und zwar 1000 mit Sulfanilamid 297 mit Sulfapyridin und 271 mit Sulfathiazol
im Krankenhaus behandelten
Aus Long et al J amer med Assoc 115 364 (1940)

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin	Sulfathiazol
Nausea Erbrechen	*ziemlich häufig*	*häufig*	*ungewöhnlich*
Schwindel	gewöhnlich	gewöhnlich	ungewöhnlich
Psychosen [1]	0 6% fruhzeitig	0 3% fruhzeitig	noch keine Angaben
Neuritis [2]	sehr selten	keine Angaben	keine Angaben
Zyanose	recht gewohnlich, früh und spät	schwach gewöhnl früh und spät	ungewohnlich
Azidose [1]	1,9% zu jeder Zeit	keine Angaben	keine Angaben
Fieber [1]	10% gewöhnlich am 5—10 Tag bis zum 30	4% Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	10% gewöhnlich 5—9 Tag
Exanthem [1]	1 9% jede Form Zeit wie oben	2% Zeitpunkt wie Sulfanilamid	5% gewöhnlich nodose Form 5 bis 9 Tag
Hepatitis [2]	0 6% fruh und spät	nicht beobachtet aber berichtet	keine Angaben
Leukopenie mit Granulozytopenie [2]	0,3% fruh und spät	0 6% fruh und spät	1,6% früh und spät
Akute Agranulozytose [2]	0 1% vom 14 bis 40 Tag gewohnl 17—25 Tag	0 3% Auftreten wie bei Sulfanilamid	keine Angaben
Mäßige hämolytische Anämie	3% fruh und spät	selten	keine Angaben
Akute hämolytische Anämie [2]	1 8% 1—5 Tag	0 6% 1—5 Tag	keine Angaben
Hamaturie [1]	keine Angaben	8% allgemein früh	2,5% im allgemeinen fruh
Anurie mit Azotamie [2]	keine Angaben	0 3% 10 Tag	0 7% im allgemeinen 10 Tag
Hyperleukozytose [1]	*gewöhnlich* bei akuter hämolytischer Anämie	*gewohnlich* bei akuter Hämolytischer Anamie	*keine Angaben*

[1] Besser Absetzen des Mittels und Flussigkeitszufuhr vermehren
[2] Unbedingtes Absetzen und Flussigkeitszufuhr

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin	Sulfathiazol
Episkleritis konjunktivale Injektion[1]	keine Angaben	keine Angaben	4 %, 5—9 Tag mit Exanthem und Fieber
Purpura haemorrhagica[1]	nicht gesehen aber berichtet	nicht gesehen aber berichtet	keine Angaben
Hör und Sehstörungen[1]	selten	selten	keine Angaben
Gelbsucht[1]	mit hämolytischer Anämie oder Hepatitis	mit hämolytischer Anämie oder Hepatitis	keine Angaben
Gelenk beschwerden[1]	berichtet	keine Angaben	berichtet mit Fieber usw
Stomatitis[1]	selten	keine Angaben	keine Angaben
Magen Darm störungen[1]	Blutungen selten Diarrhoe ungewöhnlich	selten	keine Angaben

Granulopenie um eine von vornherein bestehende Überempfindlichkeit gegen das Mittel

Storungen seitens des **Nervensystems** konnen sich bemerkbar machen in Form von Schwindel Kopfschmerzen leichter Depression — alles Erscheinungen die fruhzeitig schon auftreten Neuritische Beschwerden sind heutzutage bei vorsichtigem Gebrauch, vor allem in Form von Stößen selten geworden unter Uhronverabreichung hat fruher die Neuritis eine wichtige Rolle gespielt Nach S P habe ich selbst nur einmal eine doppelseitige Fazialislähmung gesehen die aber wohl sicher als Folge der Infektion, nämlich einer schweren Pneumonie zu erklaren war und rasch ausheilte Schober und Tappeiner berichten neuritische Beschwerden in beiden Peronaei bei einem Go Patienten im 2 Stoß der S P Behandlung (3mal taglich 3 Tabletten) völlige Heilung innerhalb 8 Tagen Fisher und Gilmour sowie Plugge haben ernstere Störungen, namlich Enzephalomyelitis sowie Neuromyelitis mitgeteilt doch hatten die betreffenden Kranken neben S P gleichzeitig auch Serum erhalten Die vereinzelten Berichte uber Psychosen nach S A Behandlung lassen nicht immer erkennen, ob nicht vielleicht die Grundkrankheit Ursache der psychischen Veränderungen gewesen ist Depressionen auch nach länger dauernder Behandlung mit Prontosil Albucid oder S P habe ich selbst niemals gesehen

[1] Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren.

Toxische Erscheinungen bei Erwachsenen,
und zwar 1000 mit Sulfanilamid 297 mit Sulfapyridin und 271 mit Sulfathiazol im Krankenhaus behandelten
Aus Long et al J amer med Assoc 115 364 (1940)

Reaktion	Sulfanilamid	Sulfapyridin*	Sulfathiazol
Nausea, Erbrechen	ziemlich häufig	häufig	ungewöhnlich
Schwindel	gewöhnlich	gewohnlich	ungewöhnlich
Psychosen [1]	0 6 %, frühzeitig	0,3 % frühzeitig	noch keine Angaben
Neuritis [2]	sehr selten	keine Angaben	keine Angaben
Zyanose	recht gewöhnlich früh und spät	schwach gewohnl fruh und spat	ungewohnlich
Azidose [1]	1,9 % zu jeder Zeit	keine Angaben	keine Angaben
Fieber [1]	10 % gewöhnlich am 5—10 Tag bis zum 30	4 % Zeitpunkt wie bei Sulfanilamid	10 % gewöhnlich 5—9 Tag
Exanthem [1]	1 9 % jede Form, Zeit wie oben	2 % Zeitpunkt wie Sulfanilamid	5 % gewohnlich nodose Form, 5 bis 9 Tag
Hepatitis [2]	0 6 % fruh und spät	nicht beobachtet aber berichtet	keine Angaben
Leukopenie mit Granulozytopenie [2]	0 3 % fruh und spät	0 6 % fruh und spat	1,6 % fruh und spät
Akute Agranulozytose [2]	0 1 % vom 14 bis 40 Tag gewöhnl 17—25 Tag	0 3 % Auftreten wie bei Sulfanilamid	keine Angaben
Mäßige hämolytische Anämie	3 % früh und spät	selten	keine Angaben
Akute hämolytische Anämie [2]	1 8 % 1—5 Tag	0 6 % 1—5 Tag	keine Angaben
Hämaturie [1]	keine Angaben	8 % allgemein fruh	2 5 % im allgemeinen früh
Anurie mit Azotamie [2]	keine Angaben	0 3 % 10 Tag	0 7 % im allgemeinen 10 Tag
Hyperleukozytose	gewöhnlich bei akuter hämolytischer Anämie	gewohnlich bei akuter Hämolytischer Anämie	keine Angaben

[1] Besser Absetzen des Mittels und Flüssigkeitszufuhr vermehren
[2] Unbedingtes Absetzen und Flussigkeitszufuhr

Nekrosen nach Eubasininjektionen beschrieb Arneth

Weitere Beobachtungen über Nekrosen bei intramuskulärer Eubasininjektion sind von Schamoni, von Reiles u a mitgeteilt worden Überwiegend handelte es sich wieder um weibliche Kranke, bei denen bestimmt die Einspritzung vielfach nicht tief genug in die Muskulatur erfolgte In einem Fall kam es auch nach Cibazol Injektion zu einer solchen Nekrose welche 3 Monate zur Heilung erforderte, ebenso in 3 weiteren Fällen von Nölle (Bielefeld) Es handelt sich bei allen diesen Nekrosen um Kranke teils mit Pneumonie teils mit Meningitis Jorgensen, Coffelt und Welch raten von der intramuskulären S P Injektion wegen der Gefahr einer Mu kelschädigung besonders bei Kindern ab

Durch Einwirkung der S A auf das Blut kann es zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen *Zyanose* kommen Diese Erscheinung wurde früher, solange große Dosen von P A verabreicht wurden, recht häufig gesehen Jetzt ist sie besonders bei S P und S Th ebenso wie bei Albucid nur noch ganz selten nachzuweisen Bei der richtigen toxischen Zyanose handelt es sich im wesentlichen um Bildung von Methämoglobin, nach Heubner vielfach auch um Ansammlung eines nicht mehr reversiblen Oxydationsproduktes des Hämoglobins nam lich Verdohämochromogen In einzelnen Fällen kann es dabei zum Auftreten der sog Heinzschen Körperchen (Blau oder Innenkörperchen) kommen auf deren diagnostische und prognostische Bedeutung Moeschlin hinwies auch Doring (Kiel) konnte kurzlich bei zwei Fällen von starker Zyanose infolge Methämoglobinbildung ihr Auftreten bestätigen Bei S Th Therapie wurden sie bisher nicht gefunden

Bei schwereren Graden von Methämoglobinzyanose kann dieselbe durch i v Injektion von Methylenblau (1%ige Lösung 10 ccm) noch wirksamer durch Bluttransfusion bekämpft werden

Nach Frisk (Stockholm) befindet sich Sulfanilamid in den roten Blutkörperchen in höherer Konzentration als im Plasma vor allem in gebundener Form S P dagegen im Plasma in höherer Konzentration als in den Erythrozyten, S Th ist ähnlich wie S P, aber etwas ungleich im Blut verteilt Möglicherweise ergibt die verschiedene Konzentration der S A Verbindungen in den Erythrozyten die Erklarung fur den verschiedenen Grad der Zyanose bei den einzelnen Mitteln

Hedwig v Restorff (Berlin) studierte die Blutfarbstoffveränderungen an Ratten die mit Prontosil rubrum bzw P A gefüttert waren, spektroskopisch Das Auftreten von Met Hb und Verdohämochromogen zeigte keine Gesetzmäßigkeit und keine direkte Beziehung zum Auftreten der Zyanose

Vielfach wurde angenommen, daß durch Sulfonamide eine *Herabsetzung der Hohenfestigkeit von Fliegern* eintrate Mackie hatte berichtet, daß ein Pilot der kurz vor dem Flug eine volle Dosis P A

Von Kruijk wurde eine Peronauslähmung bei einem 3jährigen Kind mit Meningokokkenmeningitis nach einem S P Stoß von 12,5 g innerhalb von 5 Tagen mitgeteilt

Daß nach intralumbaler Anwendung von Sulfapyridin schwere Lähmungen der unteren Extremitaten mit Blasen und Mastdarm lähmung, die sich zum Teil nicht mehr zuruckbildeten, beobachtet wurden, ist oben schon im Kapitel Meningokokkeninfektionen er wähnt Solche traurigen Falle sind von Boudet und Mitarbeitern, von Fort und Igert, von Luigi, in Deutschland von Nedelmann und Schäfer, Magerl, Arlt u a mitgeteilt worden Jedenfalls ist in tralumbale Verabreichung von Eubasin (S P) und S Th dringend zu widerraten, aber auch bei den ubrigen S A Derivaten, wie Prontosil und Albucid, ist Vorsicht geboten

Nach Saeker ist intralumbale Injektion konzentrierter S A Lösung nicht ungefährlich die Verträglichkeitsgrenze fur i l Injektionen liegt

fur Sulfapyridin		bei etwa 0 03 %
„	natrium (Eubas sol)	„ „ 0 1 %
Prontosil sol		„ 0,5 %
„ Sulfathiazol		3 0 %
Tibatin		„ 3 0 %
Albucid		„ 5 0 %

Dies sind Durchschnittswerte für einmalige Injektion von 10 ccm bei rasch folgenden i l Injektionen müßte die Hälfte der maximalen Konzen trationen angewendet werden Es ist aber sehr fraglich, ob i l Injektionen von S A überhaupt notwendig sind Dies wird von Saeker durchweg be stritten man erziele damit nur eine beschränkte Steigerung der antibakteriellen S A Wirkung und zwar nicht im gesamten Liquor sondern nur im Spinal kanal und an der Hirnbasis Der meningeale Infektionsherd und die Infektions krankheit werden auf diesem Wege nicht ausreichend beeinflußt. Deshalb ist die perorale bzw parenterale S A Behandlung fur die Heilung der Meningitis ausschlaggebend und die Methode der Wahl

Nach Vonkennel (Kiel) ist die intralumbale Behandlung einer Meningitis „vom chemisch physiologischen, pathologisch anatomi schen und klinisch therapeutischen Standpunkt aus abzulehnen"

Ein **Hautausschlag** masern oder scharlachahnlich, kann zwischen dem 5 und 9 Krankheitstag auftreten Bei S Th sind solche Aus schläge, oft in Form eines Erythema nodosum, besonders haufig und nach Brunner neben Fieber stets von einer Episkleritis mit gering gradiger Konjunktivitis begleitet Er sah in etwa 10% diese Trias von Arzneifieber Exanthem und Episkleritis

Manchmal scheint bei dem Arzneiausschlag die Photosensibilisie rung der Haut eine Rolle zu spielen, Grave, Rocholl u a sahen solche Erscheinungen nach Uliron, Hallam nach S P Verabreichung Als sensibilisierende Substanz ist gelegentlich Koproporphyrin nach gewiesen worden Es wird deshalb wahrend der S A Behandlung vor stärkerer Sonnen oder Ultraviolettbestrahlung gewarnt

Wiederholte Kontrolle des Blutbildes kann vor Überraschungen sichern. Insgesamt mögen jetzt etwa 60 Fälle von Agranulozytose vor allem nach S.P., in jüngster Zeit aber auch nach S.Th. (Kennedy und Finland) veröffentlicht sein, von welchen etwa ²/₃ tödlich verliefen.

Ringel (Wien) hat einen Fall von Agranulozytose mit tödlichem Ausgang berichtet, bei welchem nach 7 i. m. Injektionen von je 5 ccm *Prontosil* die Zahl der Leukozyten auf 1800, die der Erythrozyten auf 1760000 absank. Als erster hat Borst 1937 einen Fall beschrieben, der mit 960 Leukozyten, von denen 1% Poly, 12% Mono und 87% Lympho waren, zum Exitus kam. Möglicherweise handelt es sich in diesen Fällen um gesteigerten Zerfall der Granulozyten infolge Anregung der Phagozytose durch das Prontosil, wahrscheinlicher aber um eine besondere individuelle Überempfindlichkeit gegen derartige Präparate, die man nie voraussehen kann.

Andererseits aber steht außer Frage, daß schwere Fälle von Agranulozytose, wenn sie durch Streptokokken bedingt waren, gerade durch Prontosildarreichung geheilt werden konnten. So berichtet z. B. Mendes de Leon von 2 Patientinnen mit echter Agranulozytose, die durch Prontosil gerettet werden konnten, nachdem alle anderen Maßnahmen, u. a. auch Pentanukleotide und Leberextrakt, versagt hatten.

Eine 54jährige Patientin bekam als ultima ratio zunächst 20 ccm und nach 3 Stunden nochmals 20 ccm der 2,5%igen Prontosil solubile Lösung intramuskulär, worauf in ganz kurzer Zeit (4 Stunden) eine erstaunliche Besserung des Zustandes und ein Leukozytenanstieg von 600 auf 2100 eintrat. Nach 4 Tagen, nachdem nochmals 1 mal 20 und 1 mal 10 ccm Prontosil solubile angewandt worden waren, bestand Fieberfreiheit, und die großen nekrotischen Rachen-Nasen-Ulcera waren in voller Heilung begriffen. — Die andere 49jährige Frau mit einer Agranulozytose erhielt bei hohem wechselndem Fieber 2 mal 20 ccm 2,5%iges Prontosil intramuskulär und hypertonische Glykoselösung intravenös, am nächsten Tag waren die Leukozyten von 1900 auf 3800 angestiegen, 3 Tage später auf 6000 und nach 2 weiteren Tagen auf 9600, auch war ein Thrombozytenanstieg zu beobachten. Am Tage nach der Prontosilanwendung war und blieb das Fieber verschwunden. Mendes de Leon ist überzeugt, daß dem Prontosil die Rettung zuzuschreiben ist.

Auch Ives berichtete über die Heilung einer Agranulozytose durch Prontosil.

Nach Feststellung einer hämolytischen Streptokokkenangina und Agranulozytose bei einem 52jährigen Manne, der keinerlei Amidopyrin oder überhaupt Pyrazolon haltige Mittel zu sich genommen hatte, wurde bei bereits sehr bedenklichem Zustande folgende „spezifische" Behandlung durchgeführt: 1. Prontosil solubile intramuskulär alle 4 Stunden 5 ccm (5 mal in 24 Stunden), P.A. 1 g in wäßriger Suspension durch Nasentubus 4 mal alle 24 Stunden. 2. *Pentanukleotide* täglich 10 ccm intramuskulär, Leberextrakt (konzentriert) alle 2 Tage 2 mal 8 ccm intramuskulär, außerdem Halsspülungen mit warmen $KMnO_4$- und Na-Perborat-Lösungen, ferner Glykose intravenös, Strychninarsenat, Epinephrin usw. Nach 2—3 Tagen erschienen wieder Granulozyten im Blut, nach 4 Tagen verschwand das Fieber. Nach 17 Tagen zeigte sich auch im Halse eine entscheidende Wendung zum Besseren. 5 Tage nach Beginn der

nahm, in einer Höhe von 13000 Fuß (3900 m) Zeichen von Sauerstoffmangel aufwies und vermutete als Ursache eine Idiosynkrasie mit Bildung von reichlich Met- oder Sulfmethämoglobin, so daß dadurch die Sauerstoffbindung des Blutes herabgesetzt wird. Emerson und van Liere prüften in ausgedehnten Mäuseversuchen die Frage nach und erhielten keinerlei Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den mit P.A. oder S.P. Vorbehandelten. Es stieg auch weder der Stoffwechsel, noch war ein erhöhter O-Bedarf bei so vorbehandelten Leuten nachzuweisen. Die von Rook ausgesprochene Befürchtung, daß S.A.-behandelte Kranke ein genaues Urteil über Orientierung und Geschwindigkeit verlieren, muß also durch experimentelles Studium bei Menschen erst noch bestätigt werden. Dabei darf natürlich auch die Einwirkung der Grundkrankheit, gegen welche S.A. verordnet wurde, nicht außer acht gelassen werden. In größeren Versuchsreihen haben Meister und Hestermann die Angaben der amerikanischen Literatur über Herabsetzung der Höhenfestigkeit nach S.A. nachgeprüft. Sie konnten keine oder nur geringfügige Höhenverluste feststellen und zwar ohne Beziehung zum Auftreten von Zyanose, ebensowenig Leistungsänderungen.

Während Leukopenie mit Verringerung der Granulozyten sowohl früh wie spät nach S.A.-Verabreichung in jeder Form auftreten kann, kommt es zu richtiger *Agranulozytose* meist erst spät, am 20. Tag und später, vor allem nach großen, verzettelten Dosen von S.P. Ich selbst habe nur ein einziges Mal bei einer S.P.-behandelten Pneumonie eine solche Agranulozytose beobachtet.

Der 59jährige Kranke wurde mit einer Pleuritis exsudativa rechts unten aufgenommen. In der Annahme, daß eine Pneumonie gleichzeitig bestehe, erhielt er 20 g Eubasinum und, da wieder Temperatur auftrat, auch das Röntgenbild eine Restinfiltration rechts unten zeigte, nochmals 22 g Eubasinum. Daraufhin Fieberabfall für 5 Tage. Dann nochmals Fieberanstieg und wiederum 10 g Eubasinum in 3 Tagen. Die Temperatur blieb unbeeinflußt, die Leukozytenzahl fiel auf 800 mit fast völligem Fehlen der Granulozyten; gleichzeitig traten Nekrosen an den Tonsillen auf. Sofortiges Absetzen des Eubasinum. Nukleotrat 2mal 20 ccm täglich und Bluttransfusion brachten vorübergehende Besserung, doch erfolgte nach einigen Tagen unter den Erscheinungen einer Lungenembolie und eines Lungeninfarktes der Tod. Die Sektion ergab Agranulozytose (ulzeröse und gangränöse Entzündung der Gaumenmandeln), frische embolische Verstopfung des Hauptstammes der rechten Lungenunterlappenarterie, ferner großer ganz frischer hämorrhagischer Infarkt im rechten Unterlappen, eitrige karnifizierte pneumonische Herde in den basalen Abschnitten des rechten Unterlappens, ausgedehnte alte flächenhafte Pleuraverwachsungen über der ganzen rechten Lunge, besonders über dem Unterlappen.

Im Anfang der Krankenhausbehandlung hatte Patient einige Male Adalintabletten bzw. Gelonida antineuralgica erhalten; später gab er an, daß er von den insgesamt 52 g Eubasinum, die auf der Kurve verzeichnet waren, lange nicht alles geschluckt habe. Gleichwohl wird man die Agranulozytose mit der Verabreichung des Mittels wohl in Verbindung bringen müssen, wenn auch, wie erwähnt, der Tod durch Lungenembolie und -infarkt erfolgte.

Leberschädigung ist im allgemeinen selten und vielfach mehr die Folge der Infektion als der S A Verwendung In einzelnen Fallen scheint es sich weniger um Überdosierung als um eine spezielle Organ uberempfindlichkeit zu handeln (Greiner) Ganz selten nur sind schwere Leberschädigungen zu beobachten akute toxische Leber nekrose nach Sulfanilamid (Russell), todliche akute gelbe Leber atrophie (Cline) Bei der biliaren Pneumonie darf der Ikterus bzw die Furcht vor Leberschädigung durch S P nicht von dessen Verab reichung abhalten Noch kurzlich hat Bürger seine Beobachtungen mitgeteilt, wonach 9 Falle schwerster biliärer Pneumonie ihr Leben nur der konsequenten Durchfuhrung der S P Behandlung verdankten

Selbstverstandlich muß in solchen Fallen durch Insulin Trauben zucker eine weitere Leberschadigung moglichst verhütet werden

Einmal sah ich bei einem jungen Mädchen nach erfolgreicher Behandlung einer zentralen Pneumonie mit insgesamt 25 g Eubasin 4 Tag nach Aussetzen des Mittels Ikterus auftreten ohne sonstige Beschwer den mit 2,5 mg% im Blut Rasche Heilung

Ganz selten scheint auch einmal nach Albucid Ikterus beobachtet zu sein Fluch und Leitinger (Graz) sahen schweren extrahepati schen Ikterus bei 2 jungen Frauen im 6 und 7 Monat welche wegen akuter fieberhafter Zystopyelitis eine Albucid Mancitrop Kur (vier Tage 3mal 3 Tabletten Albucid) gemacht hatten

Schreus und Mitarbeiter unter uchten mittels Leberfunktions prufungen, ob Prontosil und Albucid von Menschen die korperlichen Anstrengungen au gesetzt sind vertragen wird Es ergab sich kein wesentlicher Befund der fur Leberstörung hatte sprechen konnen nur der Bilirubinspiegel war 4mal (unter 69 Bestimmungen) etwas zu hoch und einmal die Takata Ara Reaktion positiv

Gelbfarbung der Haut und der Skleren wird nach Anwendung der verschiedensten Sulfonamide mitunter beobachtet Eine gelbrotliche Farbung von Haut und Schleimhauten sieht man gelegentlich bei der Behandlung mit Prontosil rubrum Ein echter hepatogener Ikterus als Folge parenchymatoser Leberschadigung ist sehr selten und ent wickelt sich nur nach langerer Verabfolgung von S A in großeren Dosen (Forst) Und schließlich kann ein Ikterus der Ausdruck einer akuten hamolytischen Anaemie sein die nach amerikanischen Stati stiken 3% der Erwachsenen und 9% der Kinder befallt stets schon am 2 oder 3 Tag nach Beginn der S A Therapie auftritt und nach Absetzen des Mittels sofort verschwindet Es liegt hier wohl eine besondere Idiosynkrasie gegenuber den S A vor

Direkte Schadigung des Nierenparenchyms wie sie z B Enger nach Neo Uliron und S P (20 g) beschrieb ist sehr selten dagegen

Sulfamidbehandlung stieg die Temperatur wieder an und es entstand eine Leukozytose die Leukozyten wiesen jedoch ausgesprochen toxische Degenerationsformen auf (Blutkulturen ergaben noch hämolytische Streptokokken) Es wurde eine Bluttransfusion vorgenommen 12 Tage nach Beginn der Therapie mußte ein retropharyngaler Abszeß eröffnet werden Tags darauf konnte der Patient wieder schlucken Das Fieber verschwand Die Prontosil solubile Injektionen wurden auf 3mal täglich dann auf 3 jeden 2 Tag ebenso die Pentnukleotide und Leberextraktbehandlung herabgesetzt Die Besserung schritt fort und auch dieser Patient wurde schließlich gesund entlassen

Leukopenie an sich ist keine Gegenindikation, etwa eine akute lobare Pneumonie mit S P zu behandeln, im Gegenteil ist diese Therapie bei schweren Fallen direkt indiziert Friedberg (New York) hat dies erst kurzlich bei 2 Fallen eindrucksvoll bewiesen

Zwei Kranke mit akuter lobärer Pneumonie (40jähriger Neger und 66jähriger Mann aus Portorico) zeigten schwere Leukopenie mit weniger als 700 resp 2900 Leukozyten Beide hatten Verdichtungen in mehreren Lappen intensive Bakteriämie der klinische Zustand war verzweifelt trotz hoher Dosen von typenspezifischem Antipneumokokkenserum Nach Verabreichung von S P (im ersten Fall neben Bluttransfusion) erfolgte prompte Besserung und Anstieg der Leukozyten im ersten Fall bis auf 58000 Der zweite Kranke hatte zunächst S Th ohne Wirkung bekommen Beide Kranke verließen geheilt das Hospital — In diesen beiden Fallen muß die Leukopenie sicher als Folge der Pneumokokkeninfektion angesehen werden

Leichte Anamien sind vor allem nach P A in großen Dosen nicht ganz selten und erfordern zunachst keine Einstellung der Behandlung, bei akuten hamolytischen Anamien, besonders des Kindesalters, sollte aber sofort ausgesetzt werden

Die eigenartige Beobachtung von Scott und Meerapfel uber Zwischenfalle bei Bluttransfusionen an Kranken die vorher S A erhalten hatten, konnte Dibold nicht bestatigen Es sollte unter dem Einfluß von S A das Serum sowohl die eigenen als auch die Erythrozyten der homologen Blutgruppe agglutinieren Auch Schonbauer (Wien) berichtet, daß 10 Falle von Sepsis, von denen 9 mit Prontosil, einer mit Uliron vorbehandelt waren bei der Bluttransfusion 2—25 Tage spater keinen nachteiligen Einfluß (Krampfanfalle, Fieber oder Agglutination bei Auswertung der Blutgruppe) zeigten Ebenso Wezel sowie Hullstrung

Von Nebenerscheinungen am **Auge** wurden bei S Th Konjunktivitis und Episkleritis in etwa *4% aller Falle beobachtet* Groenouw und Severin (Breslau) sahen eine akute 5 Tage dauernde Myopie bei einem 41jahrigen Mann nach Verbrauch von 39 Tabletten *Albucid innerhalb* von 4½ Tagen, Patient hatte diese wegen — unbegrundeten — Verdachts auf Gonorrhoe eingenommen Vielleicht handelt es sich um eine Allergie der Linse gegen den S A Korper, wie das auch Mattson fur seine 2 Falle annimmt

Weitere Mitteilungen uber Beobachtungen einer transitorischen Myopie nach S A Verabreichungen finden sich bei Gilbert

Leberschädigung ist im allgemeinen selten und vielfach mehr die Folge der Infektion als der S A Verwendung In einzelnen Fällen scheint es sich weniger um Überdosierung als um eine spezielle Organ überempfindlichkeit zu handeln (Greiner) Ganz selten nur sind schwere *Leberschädigungen* zu beobachten akute toxische Leber nekrose nach Sulfanilamid (Russell), tödliche akute gelbe Leber atrophie (Cline) Bei der biliären Pneumonie darf der Ikterus bzw die Furcht vor Leberschädigung durch S P nicht von dessen Verab reichung abhalten *Noch kürzlich hat Bürger seine Beobachtungen* mitgeteilt, wonach 9 Fälle schwerster biliärer Pneumonie ihr Leben nur der konsequenten Durchführung der S P Behandlung verdankten

Selbstverständlich muß in solchen Fällen durch Insulin Trauben zucker eine weitere Leberschädigung möglichst verhütet werden

Einmal sah ich bei einem jungen Mädchen nach erfolgreicher Be handlung einer zentralen Pneumonie mit insgesamt 25 g Eubasin 8 Tag nach Aussetzen des Mittels Ikterus auftreten ohne sonstige Beschwer den mit 2 5 mg% im Blut Rasche Heilung

Ganz selten scheint auch einmal nach Albucid Ikterus beobachtet zu sein, Fluch und Leitinger (Graz) sahen schweren extrahepati schen Ikterus bei 2 jungen Frauen im 6 und 7 Monat welche wegen akuter fieberhafter Zystopyelitis eine Albucid Manœitrop Kur (vier Tage 3mal 3 Tabletten Albucid) gemacht hatten

Schreus und Mitarbeiter untersuchten mittels *Leberfunktions* prüfungen, ob Prontosil und Albucid von Menschen die körperlichen Anstrengungen ausgesetzt sind vertragen wird Es ergab sich kein wesentlicher Befund der für Leberstörung hätte sprechen können nur der Bilirubinspiegel war 4mal (unter 69 Bestimmungen) etwas zu hoch und einmal die Takata Ara Reaktion positiv

Gelbfärbung der Haut und der Skleren wird nach Anwendung der verschiedensten Sulfonamide mitunter beobachtet Eine gelbrötliche Färbung von Haut und Schleimhäuten sieht man gelegentlich bei der Behandlung mit Prontosil rubrum Ein echter hepatogener Ikterus als Folge parenchymatöser Leberschädigung ist sehr selten und ent *wickelt sich nur nach längerer Verabfolgung von S A in größeren* Dosen (Forst) Und schließlich kann ein Ikterus der Ausdruck einer akuten hämolytischen Anaemie sein die nach amerikanischen Stati stiken 3% der Erwachsenen und 9% der Kinder befällt stets schon am 2 *oder* 3 Tag nach Beginn der S A Therapie auftritt und nach Absetzen des Mittels sofort verschwindet Es liegt hier wohl eine besondere Idiosynkrasie gegenüber den S A vor

Direkte Schädigung des Nierenparenchyms wie sie z B Enger nach Neo Uliron und S P (20 g) beschrieb ist sehr selten, dagegen

kommt es, besonders nach S P neuerdings auch nach S Th nicht ganz selten zur mikroskopischen oder makroskopischen Hämaturie Dieselbe ist wohl meist bedingt durch Ablagerung von S P oder S Th Azetyl Kristallen, die gelegentlich als größere Konkremente Nierenbecken und Ureteren verstopfen können Sekula untersuchte eine Reihe von Sulfonamiden auf ihre Rückresorption in den Nieren kanälchen und fand dabei *einen bemerkenswerten Unterschied* der nicht acetylierten und acetylierten Verbindungen in dem Sinne daß z B beim Albucid die freie Verbindung durchschnittlich zu 50% rückresorbiert wurde, während die acetylierte Form keine Rückresorption erkennen ließ Ebenso zeigte das Acetylprodukt des S P keine *Rückresorption, wodurch bei S P — namentlich bei Nierenkranken* — die Gefahr der Kumulation zustande kommt Satorius sah eine Anurie nach 8 g S P, bei der Heilung nach Ureterenkatheterismus erfolgte Sadusk beobachtete 2 Fälle von Anurien nach S P Hämaturien und Anurien *nach S P sind ferner beschrieben worden von* Carroll, Shea und Pike, Tsao McCracken *und Mitarbeitern,* Sadusk, Fenn und Le Roy Hulst und Cornelis u a Durch reichliche Zufuhr von Flüssigkeit und Alkali lassen sich diese Kristalle bzw *Konkremente meist unschwer beseitigen* In *einzelnen* Fällen aber kann es dadurch zu bedrohlicher Anurie, Azotämie und Urämie kommen, so daß chirurgische Eingriffe notwendig werden Diese Konkremente sind röntgenologisch nicht nachweisbar Es *scheint, daß im fernen Osten solche Hämaturien häufiger sind als bei* uns Ich selbst sah nur einmal bei einem wegen Meningokokkenmeningitis mit S P behandelten Knaben eine massive Hämaturie, der *Urin* enthielt die charakteristischen tyrosinähnlichen büschelförmigen Kristalle von Azetyl S P nach einigen Tagen Rückgang und Heilung

In einigen Arbeiten sind diese Nierenschädigungen auch nach S Th beschrieben worden Long, Haviland und Bliss sahen bei 0,7% *von 1291 Patienten eine Anurie nach S Th* Garvin *fand sie in* 14 8% der mit S Th und bei 10,7 der mit S P wegen Pneumonie be*handelten Kranken* Pepper *und* Ham *weisen darauf hin, daß bei* S P die Azetylkristalle hauptsächlich im Nierenbecken und Ureter, bei S Th mehr in den Nierentubuli ausfallen

Eine langdauernde Nierenschädigung nach S P Anwendung teilten Enger und Wendel (Berlin) mit Der betreffende Kranke war an einer leichten Angina erkrankt und erhielt 3 Tage lang je 3mal 2 Tabletten Eubasinum per os Unter kolikartigen Schmerzen in der Nierengegend beiderseits wird nur noch eine ganz geringe Menge Urin von dunkelbraun roter Farbe entleert Blutdruck nicht erhöht, keine Ödeme Die Hämaturie hält über 2 Monate an und wird von den Autoren auf eine nachhaltige Schädigung der kleinen Nierengefäße, die Einschränkung des Konzentrationsvermögens auf nach

haltige Beeinträchtigung der Tubulusepithelien zurückgeführt Sie nehmen für ihren Fall also nicht eine mechanische Schädigung durch Kristalle von azetylhiertem S P an sondern eine richtige Parenchymschädigung Im Vordergrund der Behandlung stand die Behebung der akuten Anurie Nierenschädigungen nach Verabreichung von Sulfapyrimidin (Sulfadiazin) sind aus Amerika berichtet Keitzer und Campbell beschrieben 11 Fälle, von denen 4 eine Uretheren katheterbehandlung erforderten Verfasser raten bei Sulfapyrimidinbehandlung die tägliche Harnmenge nicht unter 1500 ccm sinken zu lassen

Nierenkomplikationen nach Verabreichung von Sulfapyrimidin sowie Anurie mit tödlichem Ausgang nach Verabreichung von 50 5 g sind von Bradford und Shaffer sowie Hellwig und Reed mitgeteilt worden.

Durch S P Behandlung kann — nach meiner Erfahrung besonders bei fiebernden Kranken — eine positive Diazoreaktion im Harn vorgetäuscht werden Geier stellte bei allen mit S P behandelten Kranken (Pneumonie Bronchopneumonie Pleuritis Sepsis Gonorrhoe, Influenza u a) nachdem vor Gebrauch des Mittels in den darauf untersuchten Fällen die Probe negativ gewesen war während der Medikation und einige Zeit nachher eine positive Diazoreaktion fest

Bei P.A Behandelten war dies nicht der Fall Die Farbe der Reaktion bezeichnet er als etwas mehr violett

Wie schon oben (S 295) angeführt ist die Gefahr einer Spermienschädigung durch S A Präparate sehr unwahrscheinlich Belonoschkin und Hense (Posen) teilten in Übereinstimmung mit Shettles fest daß die von ihnen geprüften S A (Uliron) keinerlei schädigende Wirkung auf die männlichen Keimzellen ausüben Auch bei Fehlen des schützenden Prostatasekretes wurde keinerlei Beeinträchtigung der Nebenhodenspermien beobachtet

Eine Beeinflussung der Wassermannschen Reaktion durch Sulfonamidverabreichung ist von G Schmidt (Danzig) diskutiert worden Eine starke Abschwächung der Pirquetschen Reaktion bei gleichzeitiger Sulfonamidverabreichung stellte Pätälä fest Pätälä berichtet daß die orale Darreichung eines S A Präparates einen hemmenden Einfluß auf die Pirquet Hautreaktion ausübt

Da die S A Derivate ähnlich wie Harnstoff oder Äthylalkohol sich durch den ganzen Körper verbreiten und auch in das fötale Blut übergehen wäre theoretisch eine Schädigung der Frucht im Mutterleibe möglich (Bruens) In der Praxis ist aber bisher noch in keinem Falle derartiges bekanntgeworden Philipp (Kiel) sah unter 15 eingehend beobachteten Fällen nur einmal intrauterines Absterben der Frucht Die betreffende Frau hatte wegen Go Arthritis 112 g S A haltiger Mittel im 5 und 6 Schwangerschaftsmonat erhalten Bei einer an

deren Gravida kam es nach 84 g Uliron und 42 g Albucid zur Geburt eines gesunden Kindes Ich selbst sah unter vielen Dutzenden von werdenden Muttern, die wegen Pneumonie oder Pyelitis mit S P, Prontosil oder Albucid behandelt worden waren, niemals einen schadlichen Einfluß auf die Gravidität oder das Kind

Kayser (Kiel) konnte in ausgedehnten Versuchen weder bei der Mutter noch beim Kind eine schädliche Einwirkung von Sulfonamiden nachweisen Die S A Derivate gehen durch die Plazenta in den kindlichen Kreislauf uber, der Blutspiegel des Kindes liegt unter dem der Mutter, die Konzentration im Fruchtwasser hängt ab von der Menge fotalen Harns, welcher reichlich S A enthalt P A ebenso Albucid und Eubasinum gehen leicht auf den Foet uber

Über Schadigung von Kindern durch die Milch von Muttern, die mit Sulfonamiden behandelt wurden, ist bisher wenig bekannt Säuglinge vertragen die verschiedenen S A Derivate unverhaltnismaßig gut

Über die Anwendung von Sulfonamiden *im Wochenbett* hat Föllmer (Kiel Hassee) bei 7 Wochnerinnen Versuchsreihen angestellt Die Betreffenden erhielten wahrend dreier Tage 3mal täglich 2 Tabletten S P (Eubasinum) 3 Stunden nach der letzten S P Gabe wurde Milch bzw Blut und Milch entnommen und auf ihren Gehalt an S P untersucht Es zeigte sich, daß in der Muttermilch das S P etwa in der gleichen Konzentration wie im Serum der Patientinnen auftrat, meist etwa 8 mg% Die Tagestrinkmenge des Sauglings enthalt durchschnittlich etwa 30—40 mg S P, was bei dessen empfindlichem Magen Darmtraktus immerhin Storungen auslosen kann Tatsachlich beobachtete Follmer auch auf seiner Abteilung bei der uberwiegenden Mehrzahl der Kinder, deren Mutter S P erhielten deutliche Verschlechterung des Befindens mit durchfalligen Stuhlen und leichtem Wundsein Nach Absetzen des S P gingen diese Nebenerscheinungen beim Säugling schnell zuruck, ohne daß ernstere Schaden auftraten

Bret sah bei Sauglingen, die durch die Milch der Mutter die Sulfonamide erhielten, keine Schadigungen

Hernuß (Klagenfurth) weist darauf hin, daß eine Schädigung des Kindes durch Albucidgehalt der Brustmilch nicht zu erwarten ist, da die Kinder noch viel großere Albucidmengen reaktionslos vertragen

Pohl (Hannover) hebt in einem Übersichtsreferat uber die S A in der Gynäkologie und Geburtshilfe besonders hervor, daß die S A Praparate wahrend der Menses, der Gravidität und wahrend des Wochenbettes nicht nur gut vertraglich sind sondern daß man sie bei Gonorrhoe gerade zu dieser Zeit geben soll, wenn die Erkrankung nicht ausgeheilt ist weil man damit Aszensionen verhüten kann

Eine direkte Gegenindikation gegen Verabreichung von S.A.-Präparaten gibt es überhaupt nicht — höchstens nur die Tatsache, daß ein Kranker früher schon auf S.A.-Präparate mit besonderen Nebenwirkungen angesprochen hat. Es ist auch unbedenklich, z. B. bei der Gonorrhoebehandlung S.A.-Präparate und gegen die zugleich bestehende Lues daneben Salvarsan oder Wismut zu verabreichen. Natürlich sollen während der Behandlung Alkohol und Tabak möglichst vermieden werden, ebenso auch anstrengende körperliche Tätigkeit, allzu starke Besonnung sowie intensive Ultraviolettbestrahlung. Gleichzeitiger Gebrauch von Barbiturverbindungen ist nach King und Moersch in den üblichen Dosen unbedenklich. W. Heubner (Berlin) fand bei Patten eine Kombination auch großer Dosen von S.Th. und Luminal als unbedenklich, so daß gleichzeitige Verwendung beider auch am Krankenbett nicht zu befürchten ist.

Literatur

Arneth: Münch. med. Wschr. 1942, 888 und 1093. Referate dazu von Schamoni und Peiles S. 1098.
Arlt: Klin. Wschr. 1941, 268.
Backhouse: Lancet 1939 II, 7…
Bauer, H.: Z. exper. Med. 108, 537 (1941).
Belonoschkin und Hense: Zbl. f. Gyn. 66, 880 (1942).
Bennhold in Bennhold-Kylin-Rusznyak: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, S. 289. Leipzig: Steinkopff 1938.
Bickel: Schweiz. med. Wchr. 1940, 4o3.
Borst: Lancet 1937 I, 1519.
Bradford, Shaffer: Journ. Amer. Med. Assoc. 119, 316 (194?).
Bret: Presse méd. 51, 36 (1943).
Brieger: Z. chr. f. Kinderhlk. 64, 1.. (1943).
Bruens: Münch. med. Wschr. 1940, 1213.
Brunner: Zbl. Chir. 1941, 482.
Budde: Med. Welt 1944, 38.
Burger: Dtsch. med. Wschr. 1941, 427.
Carroll, Shea und Pike: J. A. M. A. 114, 411 (1940).
Cline: J. amer. med. Assoc. 111, 2384 (1938).
Davel: South Africa med. Journ. Nr. 11, 409 (1937).
Detweiler und Mitarbeiter: Arch. int. Med. 65, 1144 (1940).
Dibold: Wien. klin. Wschr. 1939, 1131.
Döring: Med. Klin. 1941, 3o4.
Dowling und Abernethy: Ann. int. Med. 14, 181o (1941).
Emerson und van Liere: J. Labor. a. clin. Med. 26, 479 (1940).
Enger: Dtsch. med. Wschr. 1940, 1?9? — Münch. med. Wschr. 1942, 196.
Enger und Wendel: Münch. med. Wschr. 1942, 196.
Fisher und Gilmour: Lancet 1939 II, 301.
Fluch, M.: Wien. med. Wschr. 1940, 9o2. Klin. Wschr. 1941, 217.
Fluch und Leitinger: Fortschr. d. Ther. 1942, Nr. 1.

Föllmer Klin Wschr 1941 912*
Forst Münch med Wschr 1942 337
Fort und Igert Presse méd 1940 I 693
Friedberg J amer med Assoc 116 270 (1941)
Frisk A R Acta med scand (Stockh) 106 404 (1941)
Gaede Med. Klin 1941 140
Garvin J amer med Assoc 116 300 (1941)
Geier O Sv Läkartidn 1941 661
Germain und Mitarbeiter Bull Soc méd Hôp Paris, III 56 306 (1940)
Gigon, A. Schweiz med Wschr 1941 I 142
Gilbert Med Klin 1943 721
Grave Med Klin 1939 1078
Greiner Klin Wschr 1941 97
Groenouw und Severin Dtsch med Wschr 1941 II 763
Hallam Brit med J 1939 I 559
Hegglin Schweiz med Wschr 1940 881
Hellwig und Reed J A M A 119 561 (1942)
Hernuß K. Münch med Wschr 1941 I 20
Heubner W Dtsch med Wschr 1941 II, 1187
Huber Schweiz med Wschr 1940 II 884
Hüllstrung Jkurse ärztl Fortbild 1940 4 Heft, 57
Hulst L A und J Cornelis Nederl Tijdschr Geneesk 1940 4055
Janeway J amer med Assoc 116 941 (1941)
Jorgensen, Coffelt Welch Journ Lab Clin Med 27 712 (194?)
Jves Ann int Med 12 882 (1938)
Kayser H W Klin Wschr 1941 I 510
Keitzer und Campbell J A M A 119 701 (1942)
Kennedy und Finland J amer med Assoc 116 295 (1941)
Kimmig I Die Chemothrapie der Kokkenerkrankungen mit Sulfonamiden Weichardts Erg Hyg etc 24 396—462 (1941)
King und Moersch J Labor a clin Med 26 793 (1941)
Kruijk Kinderärztl Parix 1940 Heft 9
Lebel und Mitarbeiter Acta med scand (Stockh) 105 395 (1940)
Leuthardt Schweiz med Wschr 1940 880
Long und Mitarbeiter J amer med Assoc 115 364 (1940)
Luigi Bull Soc méd Hôp Paris III 56 166 (1940)
Mackie Brit med J 1939 II 139
Magerl Klin Wschr 1941 119
Martini Jkurse ärztl Fortbild 1941 (Febr)
Marx H Klin Wschr 1940 II 1007
Mattson Acta ophthalm (Scand.) 17 314 (1939)
Meister, W und W Hestermann Verh dtsch Ges inn Med. 1940 347
Mendes de Leon Nederl Tijdschr Geneesk 1939 2467
Miescher Schweiz med Wschr 1943 S 521
Moeschlin Schweiz med. Wschr 1940 786 972
Nathanson J amer med Assoc 116 280 (1941)
Nedelmann und Schäfer Dtsch med Wschr 1940 II 1322
Nicolai Münch med Wschr 1941 II 784 und 1084

Pätiälä Acta Dermato Ven Stockholm Vol. 24 S 217
Pepper und Ham Amer J med Sci 200 784 (1940)
Philipp Münch med. Wschr 1941 372
Plügge Dtsch Z. Nervenheilk 151 ?05 (1940)
Plummer und Ensworth J amer med Assoc 113 1847 (1939)
Pohl Med Klin. 1941 915
Restorff H. v Naunyn Schmiedebergs Arch 196, 10 (1940)
Ringel Klin Wschr 1941 I S 545
Rocholl Münch med Wschr 1939 839
Rook Brit. med J 1939 II 306
Rowe Ann Surg 107 620 (1938)
Rudebeck, J Sv Läkartidn 1941 604
Russell Ann int. Med 14 108 (1940)
Sadusk Kenn, Le Roy J A M A 115 1940 H 23
Saeker, G Münch. med Wschr 1941 938
Schmidt G Dtsch. med Wschr 1940 210 (Wa sermannsche Reaktion)
Schober und Tappeiner Münch med Wschr 1940 1448
Schönbauer Wien klin Wschr 1939 1131
Schönholzer Klin Wschr 1940 I 700
Schreus H. T und R Nürnberger Arch Dermat. 182 64 (1941)
Scott und Meerapfel Lancet 1939 II S 244
Sekula Zschr f klin Med 1943 ?21
Smith und Mitarbeiter Canad med Assoc J 42 27 (1940)
Strauß und Finland Am J und Sci 201 730 (1941)
Strauß und Mitarbeiter Ann int. Med 14 1360 (1941)
— — J clin Invest. 20 189 (1941)
Tsao McCracken Chen Kuo Dale J A M A 113 1316 (1939)
Vonkennel Münch med Wschr 1941 1147
Watson und Spink Arch. int. Med 6? 8 5 (1940)
Wezel Klin Wschr 1940 5?3

Nachfolgend seien noch kurz einige **Richtlinien für die praktische Verwendung der Chemotherapie** zusammengestellt wie sie sich nach meinen Erfahrungen bisher bewährt haben

Als allgemeine Regel gilt So frühzeitig wie möglich große Dosen in Form von Stoßen einige Tage lang verabfolgen! Bleibt die Wirkung aus so setze man lieber mit dem einen Mittel aus und versuche nach einigen Tagen ein anderes Nichts ist falscher, als kleine Mengen verzettelt lange Zeit weiter zu geben Im einzelnen bewährte sich

Bei *Streptokokken*infektion jeder Art (Erysipel, Meningitis, septische Prozesse) Prontosil, Debenal oder Pyrimal per os, bei schweren Infektionen am besten kombiniert mit intraglutäaler Injektion von Prontosil solubile, Tibatin i v i m oder subk *Prophylaktisch* bei infizierten Wunden ebenso auch bei Angina, schweren Entbindungen drohender Puerperalsepsis Prontosil Debenal Pyrimal oder auch S Th (Eleudron Cibazol) oder Sulfapyridin (Eubasinum) per os Bei

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobierinfektion* Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokken*infektion S Th, S P, Prontosil, Neo Uliron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokken*infektion Neo Uliron Albucid, S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokken*infektion S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokken*infektion ist das S P (Eubasinum) ganz überragend in seiner Wirkung sowohl bei lobarer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenös Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und *anderen Infektionen* versuche man Prontosil bzw Uliron C oder Eubasinum, S Th, Tibatin, Debenal, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil, Uliron S P, bei Ulcus molle auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich Aber eines ist heute schon sicher wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen, die mit einer bisher nie gekannten Zuverlässigkeit bestimmte bakterielle vielleicht auch Virusinfektionen kausal günstig zu beeinflussen, ja, man kann vielleicht sagen zu heilen vermögen Für Strepto, Pneumo, Gono und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu Enttäuschungen werden auch hier nicht ausbleiben, aber — wenn auch nicht alle Blütenträume reifen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden Grundpfeiler muß dabei immer die Frühdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr für sicheren Erfolg bieten Hier unermüdlich mitzuhelfen ist für den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

Sachverzeichnis zum experimentellen Teil S 1—221 und zur Veterinärmedizin

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobierinfektion* Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokkeninfektion* S Th, S P, Prontosil, Neo Uliron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokkeninfektion* Neo Uliron, Albucid S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokkeninfektion* S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokkeninfektion* ist das S P (Eubasinum) ganz überragend in seiner Wirkung sowohl bei lobarer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenos Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und *anderen Infektionen* versuche man *Prontosil bzw* Uliron C oder Eubasinum, *S Th* Tibatin, *Debenal*, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil Uliron S P, bei Ulcus molle auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich Aber eines ist heute schon sicher wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen die mit einer bisher nie gekannten Zuverlässigkeit bestimmte bakterielle vielleicht auch Virusinfektionen kausal günstig zu beeinflussen ja man kann vielleicht sagen zu heilen vermögen Für Strepto Pneumo, Gono und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu Enttäuschungen werden auch hier nicht ausbleiben aber — wenn auch nicht alle Blütenträume reifen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden Grundpfeiler muß dabei immer die Frühdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr für sicheren Erfolg bieten Hier unermüdlich mitzuhelfen ist für den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

Sachverzeichnis zum experimentellen Teil S 1—221 und zur Veterinärmedizin

Wunden P A, S P und S Th als 20% Pulver, Marfanil Prontalbin Puder

Bei *Anerobier*infektion Marfanil Prontalbin als Puder lokal oder Tabletten per os M P Verbandstoffe

Bei *Staphylokokken*infektion S Th, S P, Prontosil, Neo Uliron, Tibatin, Globucid

Bei *Gonokokken*infektion Neo Uliron, Albucid, S P, S Th (Eleudron, Cibazol), Globucid

Bei *Meningokokken*infektion S P, S Th, P A Albucid (i v)

Bei *Pneumokokken*infektion ist das S P (Eubasinum) ganz überragend in seiner Wirkung sowohl bei lobärer wie bei Bronchopneumonie, ebenso auch bei Masern und Grippebronchopneumonie Auch S Th, Globucid, Debenal, Pyrimal

Bei *Infektionen der Harn und Gallenwege* Prontosil oder Albucid, letzteres auch intravenos Auch S Th

Bei *Bang Paratyphus* und *anderen Infektionen* versuche man Prontosil bzw Uliron C oder Eubasinum, S Th Tibatin, Debenal, Pyrimal

Bei *Ulcus molle* und *Lymphogranuloma inguinale* Prontosil, Uliron, S P, bei Ulcus molle auch Prontalbin lokal

Die im Einzelfall notwendigen Dosen sind in den betreffenden Kapiteln angegeben

Die vorstehend gegebene Übersicht über klinische Erfahrungen mit neuen chemotherapeutischen Mitteln kann und will keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit in allen Fragen erheben Ein abgeschlossenes Urteil ist zur Zeit vielfach überhaupt noch nicht möglich Aber eines ist heute schon sicher wir haben durch die Sulfonamide endlich Mittel in die Hand bekommen, die mit einer bisher nie gekannten Zuverlassigkeit bestimmte bakterielle, vielleicht auch Virusinfektionen kausal gunstig zu beeinflussen, ja man kann vielleicht sagen zu heilen vermögen Fur Strepto, Pneumo, Gono und Meningokokken trifft dies jedenfalls jetzt schon in weitem Umfang zu Enttäuschungen werden auch hier nicht ausbleiben, aber — wenn auch nicht alle Blutentraume reifen — die Grundlagen einer rationellen Therapie sind gegeben und werden vermutlich in raschem Tempo weiter ausgebaut werden Grundpfeiler muß dabei immer die Fruhdiagnose all dieser Infektionen bleiben, sie allein kann Gewähr fur sicheren Erfolg bieten Hier unermudlich mitzuhelfen ist fur den in Praxis wie im Krankenhaus tätigen Arzt dringliche Pflicht!

Sachverzeichnis zum klinischen Teil S 222—426

Nachtrag zu Kapitel IV

Auch bei Infektionen mit dem Bazillus odematis sporogenes Sordelli, den Zeißler neuerdings in erdverschmutzten Muskelwunden von Verwundeten mehrfach nachwies, erwiesen sich Marfanil und Marfanil B wirksam, ahnlich wie es in den Versuchen Kapitel IV S 51—57 fur die anderen, fur den Menschen pathogenen Gasödembazillen dargelegt ist Die Schlußfolgerungen, die sich aus diesen Versuchen fur die Prophylaxe und Therapie der Gasodeminfektionen des Menschen ergeben, gelten also auch für diesen Keim

Satz und Druck Dieterichsche Univ Buchdruckerei (W Fr Kaestner) Gotting n